

BEITRÄGE ZUR HISTOLOGIE UND FEINSTRUKTUR DER MAMMA

UNTER DEM EINFLUSS VON GESCHLECHTSHORMONEN

von

HARTMUT LIESER

Mainz 1964

BEITRÄGE ZUR HISTOLOGIE UND FEINSTRUKTUR DER MAMMA
UNTER DEM EINFLUSS VON GESCHLECHTSHORMONEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

HARTMUT LIESER

aus Zweilinden (Ostpr.)

MAINZ 1964



Referent: Privatdozent Dr. Bässler

Korreferent: Professor Dr. H. Bredt

Dekan: Professor Dr. Thomsen

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Dezember 1964

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz



1. Die Eltern sind die ersten Lehrer des Kindes.
2. Die Eltern sind die ersten Vorbilder des Kindes.
3. Die Eltern sind die ersten Helfer des Kindes.
4. Die Eltern sind die ersten Richter des Kindes.
5. Die Eltern sind die ersten Freunde des Kindes.
6. Die Eltern sind die ersten Feinde des Kindes.
7. Die Eltern sind die ersten Lehrer des Kindes.
8. Die Eltern sind die ersten Vorbilder des Kindes.
9. Die Eltern sind die ersten Helfer des Kindes.
10. Die Eltern sind die ersten Richter des Kindes.
11. Die Eltern sind die ersten Freunde des Kindes.
12. Die Eltern sind die ersten Feinde des Kindes.

MEINEN LIEBEN ELTERN

1. Die Eltern sind die ersten Lehrer des Kindes.
2. Die Eltern sind die ersten Vorbilder des Kindes.
3. Die Eltern sind die ersten Helfer des Kindes.
4. Die Eltern sind die ersten Richter des Kindes.
5. Die Eltern sind die ersten Freunde des Kindes.
6. Die Eltern sind die ersten Feinde des Kindes.
7. Die Eltern sind die ersten Lehrer des Kindes.
8. Die Eltern sind die ersten Vorbilder des Kindes.
9. Die Eltern sind die ersten Helfer des Kindes.
10. Die Eltern sind die ersten Richter des Kindes.
11. Die Eltern sind die ersten Freunde des Kindes.
12. Die Eltern sind die ersten Feinde des Kindes.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
II. Material und Methode	2
III. Ergebnisse	4
A. Morphologie der Mamma unbehandelter Kontrolltiere	4
1. Normale weibliche Ratten	4
2. Kastrierte weibliche Ratten	5
B. Die Wirkung von Östrogen auf die juvenile Mamma der Ratte	6
1. Bisherige Untersuchungen	6
2. Ergebnisse lichtmikroskopischer Untersuchungen bei unterschiedlicher Progynon-Dosierung und -Applikations- dauer	9
C. Die Wirkung von Progesteron auf die juvenile Mamma der Ratte	17
1. Bisherige Untersuchungen	17
2. Ergebnisse lichtmikroskopischer Untersuchungen bei unterschiedlicher Proluton-Dosierung	19
D. Die Beeinflussung der Milchdrüsenentwicklung durch gleich- zeitige Behandlung mit Östrogenen und Progesteron	21
1. Bisherige Untersuchungen	21
2. Ergebnisse lichtmikroskopischer Untersuchungen nach kombinierter Hormonbehandlung	23
E. Der Strukturwandel der Epithelzelle der Mamma unter dem Einfluß der Geschlechtshormone im elektronenmikrokopi- schen Bild	24
Abbildungen	28
IV. Zusammenfassung der Ergebnisse	50
V. Literaturverzeichnis	52

I. EINLEITUNG

Die hormonalen Zusammenhänge bei der Steuerung der Milchdrüsenentwicklung sind seit drei bis vier Jahrzehnten Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Das stets wachgehaltene Interesse kann damit begründet werden, daß auch hinter bestimmten pathologischen Veränderungen der Mamma des Menschen hormonale Fehlsteuerungen zu vermuten waren.

Als experimentelle Grundlage dienten vor allem Untersuchungen der Entwicklungsbedingungen der Mamma beim Tier, von denen sich neben anderen besonders die Ratte gut bewährt hat. Ausführliche Angaben über die Anatomie der Rattenmilchdrüse in verschiedenen Entwicklungs- und Funktionsstadien sind von MYERS (1916, 1917 u. 1919) und MAEDER (1923) sowie später von JEFFERS (1935) und von ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) vorgelegt worden. 1923 gelang ALLEN und DOISY die Darstellung eines Extraktes aus Ovarien mit östrogenen Eigenschaften. Die Notwendigkeit der Mitwirkung von weiblichem Sexualhormon bei der Milchdrüsenentwicklung konnte jetzt experimentell belegt werden. LAQUEUR und de JONG (1928) erzielten durch dieses Östrus-Hormon eine vollständige Ausbildung der Mamma bei männlichen und kastrierten weiblichen Kaninchen, Mäusen und Ratten. ALLEN (1928) hatte gleiche Ergebnisse bei Rhesusaffen.

Einen entscheidenden Impuls erfuhren diese Untersuchungen durch die Reindarstellungen des ersten Östrogens, nämlich des Östrons durch BUTENANDT (1929); DOISY und Mitarbeiter (1929) sowie des Progesterons (1934). Der folgende Zeitabschnitt war gekennzeichnet durch intensive und systematische Untersuchungen der Zusammenhänge der Faktoren für die Milchdrüsenentwicklung durch die Möglichkeit, die entsprechenden Hormone exakt zu dosieren. Durch die Versuche von LYONS und PENCHARZ (1936) am Meerschweinchen sowie von REECE, TURNER und HILL (1936); ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) an der Ratte wurde die Bedeutung des HVL für die Mammaentwicklung offenkundig. Obwohl die Bedeutung der Hypophyse bei der Mammaentwicklung heute nicht mehr bestritten werden kann, ist es wohl noch immer nicht möglich, eine genaue Definition über die Art der hormonalen Wechselwirkungen zu geben, zumal wahrscheinlich außer dem "mammogenen" Hormon auch den meisten anderen im Hypophysenvorderlappen gebildeten Hormonen sowie auch denen der Nebennierenrinde und der Schilddrüse eine Funktion bei der Ausbildung der Milchdrüse zukommt (FOLLEY, 1956; LYONS, LI u. JOHNSON, 1958). Bei DABELOW (1957) findet sich eine zusammenfassende Darstellung dieser überwiegend morphologisch orientierten Untersuchungsergebnisse, die durch das zweibändige Werk

von KON und COWIE (1961) vor allem unter Berücksichtigung physiologischer und biochemischer Gegebenheiten erweitert worden sind.

Die bisherigen Untersuchungen der Milchdrüsenentwicklung beschränkten sich ganz vorwiegend auf die Beurteilung von Gang-, Läppchen- und Alveolenveränderungen, weil eine Erfassung der Veränderungen an der Zelle selbst meist an den technischen Gegebenheiten scheiterte. Die Einführung des Elektronenmikroskops brachte die Möglichkeit der Erforschung submikroskopischer Strukturen, und es erschien jetzt verlockend und dringlich zugleich, auch die Veränderungen der Drüsenepithelzelle zu erfassen. Das Ziel unserer Untersuchungen ist, erneut die Wirkung der Ovarialhormone auf die Milchdrüse der juvenilen Ratte zu prüfen, um zur Lösung noch nicht einheitlich geklärter Fragen beizutragen.

Zur Beurteilung des Gang- und Drüsenbaumwachstums verwendeten wir dabei die herkömmliche histologische Technik und den "dicken Schnitt", zur Untersuchung der Veränderungen an der Drüsenepithelzelle diente das Elektronenmikroskop.

II. MATERIAL UND METHODE

In unserem Experiment verwendeten wir 78 weibliche Albinoratten im Alter von etwa 50 Tagen und mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 80 g.

58 Tieren wurden beide Ovarien entnommen. Nach sechs Tagen wurde mit der Hormonbehandlung begonnen. Das Follikelhormon wurde in Form des "Progynon oleosum" Schering (Östradiolpropionat) nach Verdünnung mit einem indifferenten Öl (Cetiol-Öl) im Verhältnis 1: 10 bzw. 1: 5 täglich abends i. m. in den Oberschenkel appliziert. Von den kastrierten oder normalen Tieren bekamen jeweils Gruppen von 8 Tieren Dosen von 5 γ bzw. 50 γ Progynon, wobei die Behandlung jeweils bei der Hälfte der Tiere nach 20 Tagen, bei der anderen Hälfte nach 50 Tagen unterbrochen wurde.

Die Wirkung von Progesteron allein wurde an acht kastrierten Tieren studiert, wobei vier Tiere 20 Injektionen zu 1 mg und vier Tiere 17 Injektionen zu 10 mg in Form des Proluton Schering unverdünnt i. m. bekamen.

In einer dritten Versuchsreihe mit 28 kastrierten Ratten wurde eine kombinierte Behandlung mit beiden Hormonen durchgeführt. 20 Tiere erhielten in Kurzzeitversuchen zwei- bis viermal täglich Progynon-Proluton-Gemisch 1: 1000 (5 γ : 5000 γ) i. m. (Die Milchdrüsen dieser Tiere sind nur elektronenoptisch ausgewertet worden.)

Vier Tiere bekamen täglich 5 γ Progynon + 1 mg Proluton, vier weitere 50 γ Progynon + 1 mg Proluton in getrennten i. m.-Injektionen 20 Tage lang. Sechs kastrierte und vier intakte Tiere blieben unbehandelt und dienten als Kontrollen.

Nach der Kastration bzw. im Laufe der Behandlung starben sechs Tiere und fielen für die Bewertung aus. Da bei beiden Hormonen mit einer protrahierten Wirkung zu rechnen war, wurden die Tiere jeweils zwei Tage nach der letzten Injektion getötet.

Die Entnahme des Untersuchungsmaterials erfolgte in kurzer Äther-Narkose, um das Gewebe besonders für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen in frischem Zustand gewinnen zu können.

a) Lichtmikroskopische Präparation

Von der rechten Körperseite wurden jeweils Proben für die Herstellung histologischer Präparate sowie für die Anfertigung von "dicken Schnitten" entnommen und in Formalin- oder Bouin'scher Lösung fixiert. Nach der üblichen Paraffineinbettung wurden mikroskopische Schnitte angefertigt und mit HE, PAS, Toluidinblau, Sudan III und mit der Berliner-Blau-Reaktion gefärbt. Die Herstellung der "dicken Schnitte" erfolgte nach der von DABLOW (1957) angegebenen und auch von verschiedenen amerikanischen Autoren (LANE-CLAYTON u. STARLING, 1906) geübten Methode. Nach der Fixierung in Formalin oder Bouin'scher Lösung und Entfernung des Felles wurden die Präparate in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, sodann etwa fünf Tage lang in Benzol entfettet und anschließend noch etwa fünf Tage lang in Wintergrünöl (Methylum salicylicum) zur Aufhellung der bindegewebigen Strukturen belassen. Es folgte nach der absteigenden Alkoholreihe die anschließende Färbung der Präparate in zweiprozentiger Alauncarminlösung bis zum optimalen Kontrast zwischen Drüsengewebe und Bindegewebe.

Eine nachträgliche Differenzierung in HCl/Alkohol machte sich entweder überhaupt nicht oder nur in beschränktem Maße erforderlich.

Die Präparate wurden dann über die aufsteigende Alkoholreihe, über Carboxylol und Xylol in dünne Canadabalsamlösung (hier Caedax) gebracht und mehrere Wochen darin belassen.

b) Elektronenmikroskopische Präparation

Von den Milchdrüsen der linken Thorakal- und oberen Lumbalregion wurden mit scharfen Klingen kleine Proben entnommen und auf eine Größe

von 1 - 2 mm Kantenlänge zugeschnitten. Die Fixierung erfolgte in einprozentiger gepuffelter Osmiumsäurelösung über drei bis vier Stunden. Nach der Entwässerung in aufsteigenden Alkohol- bzw. Acetonkonzentrationen wurden die Proben in Butylmethacrylat bzw. Vestopal eingebettet und zur Polymerisation in Gelatinekapseln gefüllt.

Die festen Blöcke wurden auf dem Ultramikrotom von Porter und Blum zunächst vorgeschnitten, um einen Überblick über vorhandenes Milchdrüsengewebe bei Betrachtung im Lichtmikroskop zu gewinnen. Anschließend wurden üblicherweise dünne Schnitte angefertigt, auf die gebräuchlichen mit Formvar überzogenen Kupfernetze aufgenommen und im Siemens-Elmiskop untersucht.

III. ERGEBNISSE

A. Morphologie der Mamma unbehandelter Kontrolltiere

1. Normale weibliche Ratten (Nr.42-44, Nr.58 u. 59)

Bei Betrachtung des Totalpräparates zeigt sich ein gut ausgebildetes Gangsystem mit mäßiger Verzweigung und zahlreichen Sprossen, die den Gängen angelagert sind und sich nicht selten zu einem Büschel kleiner blind endender Stümpfe verzweigen. Zu einer regelrechten Läppchenbildung ist es nur selten gekommen. Die Tubuli sind von unterschiedlicher Stärke und verlaufen gestreckt und fast parallel.

Auch im Schnittpräparat herrschen größere Tubuli und kleinere Sprossenanschnitte vor. Die Gänge sind von einem breiten zellreichen Bindegewebssaum umgeben und enthalten gelegentlich zart eosinophil färbbare Substanzen. Die gelegentlich zu kleinen Läppchen formierten Sprosse liegen im Fettgewebe etwa gleichmäßig verteilt und besitzen einen schmaleren Bindegewebssaum. Die Epithelstruktur der Gänge und deren Aufzweigungen sind überwiegend zylindrisch. Sie zeigen ovale, chromatinreiche Kerne und ein eosinophiles Plasma. Als Inhalt finden sich gelegentlich feine Tröpfchen, die von einem Teil der Epithelzellen abgegeben werden. Im umgebenden Bindegewebe sind auch Mastzellen mit ihren charakteristischen Granula zu erkennen. Kapillaren umgeben die kleinen Läppchen und befinden sich in den bindegewebigen Mänteln um die Milchdrüse herum.

Bei der Berliner-Blau-Reaktion färben sich feinste staubförmige Partikelchen sowohl in den Lumina als auch apikal in den Epithelzellen an.

Die Milchdrüse der weiblichen Ratte im Alter von 10 bis 14 Wochen und von

etwa 150 g Gewicht zeigt einen vorwiegend tubulären Aufbau bei bereits aufkommender Tendenz auch zu Läppchenbildung.

2. Kastrierte weibliche Ratten (Nr.25, 26, 28, 29, 56 u. 57)

Im Dickschnitt (Abb.1) finden wir wieder ein tubuläres Prinzip. Diesmal ist aber eine Sproßbildung kaum noch vorhanden, eine Läppchenbildung ist überhaupt nicht zu verzeichnen. Überwiegend nackte und gestreckt verlaufende Tubuli beherrschen das Blickfeld.

Lichtmikroskopisch (Abb.2) besteht ein rein tubuläres Strukturprinzip. Wir konnten sowohl 25 Tage als auch 55 Tage nach der Kastration in den Milchdrüsen nur schmale und von dicken bindegewebigen Säumen umgebene Tubuli nachweisen, die durch ein vergleichsweise enges Lumen auffallen. Nur selten enthalten sie etwas offensichtlich eiweißhaltiges Sekret. Das Zytoplasma der Epithelzellen ist von unterschiedlicher Transparenz. Blasig helle wie auch schmale chromophile Epithelien treten in Erscheinung. Die chromophoben Zellen sind besonders dann zu beobachten, wenn nach Kastration die Tubuli relativ weit sind und eine fast alveoläre Struktur besitzen. Die dunkel gefärbten Zellen treten in den Gängen auf, deren Lichtung völlig kollabiert ist. Granuläre Eisenablagerungen sind nicht nachweisbar. Nur bisweilen beobachtet man einen bläulichen Schleier, der Epithelien und Lumina bei der Berliner-Blau-Reaktion in kaum wahrnehmbarer Form überzieht.

Sehr zahlreiche Mastzellen sind vor allem im peritubulären Bindegewebe in Nähe der Kapillaren vorhanden.

Im Gesamtaspekt fiel bei den kastrierten Tieren eine starke Gewichtszunahme gegenüber den intakten auf, die nach 50 Tagen mehr als eine Verdoppelung des Ausgangsgewichtes ausmachte. Die Tiere waren zudem träge und bekamen ein struppiges Fell.

Die Milchdrüse der weiblichen, juvenil kastrierten Ratte im Alter von 10-14 Wochen von etwa 200 g Gewicht ist aus englumigen Tubuli aufgebaut und zeigt keine Sproß- oder Läppchenbildung. Die Drüsengänge werden von einem breiten Mantel aus kollagenem Bindegewebe umgeben.

B. Die Wirkung von Östrogenen auf die juvenile Mamma der Ratte

1. Bisherige Untersuchungen

Es ist bekannt, daß die Mamma verschiedener Tierarten sehr unterschiedlich auf eine Östrogenzufuhr reagiert. So scheint nach einer Zusammenstellung von FOLLEY (1956) und nach CURTISS (1949) eine vollständige Milchdrüsenentwicklung bei Meerschweinchen, Affen u. a. durch ausschließliche Östrogenbehandlung möglich zu sein, während man bei Kaninchen, Maus und Ratte dazu eine Kombination beider Ovarialhormone benötigt. Auch die Reaktionsweise bei Zufuhr großer Mengen Follikelhormon ist nicht einheitlich. Mit höheren Dosen Östrogen kann bei der Maus oft in überraschend kurzer Zeit eine Carcinogenese induziert werden (LACASSAGNE, 1932 u. 1936; BURROWS 1935; BONSER 1936; ALLEN 1942; RICHARDSON u. HALL 1960).

Die Milchdrüse der Ratte zeigt dagegen zunächst eine breite Skala anderer gutartiger Veränderungen, bevor auch hier bei sehr hohen Dosen Östrogen nach längerer Zeit Carcinome auftreten können. Da in unseren Versuchen die Ratte im Mittelpunkt steht, soll eine kurze Zusammenstellung bisheriger Untersuchungsergebnisse über die Östrogenwirkung auf die Milchdrüse im wesentlichen auf dieses Tier beschränkt bleiben. Aber auch die individuelle Reaktionsweise ist oft sehr unterschiedlich. Die Verwendung verschiedener Präparate, gereinigt oder als Extrakt, mit oder ohne Depotwirkung und eine unterschiedliche Applikationsart bedingten, daß die Ergebnisse früherer Untersuchungen nicht immer einheitlich waren. LAQUEUR und de JONG erzielten 1928 mit dem "weiblichen Sexualhormon Menformon" experimentell bei jungen kastrierten weiblichen und bei normalen männlichen Kaninchen, Mäusen und Ratten eine vollständige Milchdrüsenentwicklung bei einer Dosierung von zweimal täglich 50 Einheiten Menformon. Sie schlossen daraus, daß Menformon das Hormon der Mammaentwicklung sei. Andere Ergebnisse hatten WEICHERT, BOYD und COHEN (1934), die bei Injektion von zweimal täglich 2,5 Ratteneinheiten Östron nach 28 Tagen noch keine wesentliche Entwicklung der Milchdrüse bei kastrierten weiblichen Ratten feststellen konnten. ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) behandelten junge Ratten unmittelbar nach der Geburt. In den ersten zwei Lebenswochen konnten sie dabei selbst mit Dosen von 100 μ g pro die Östron keine Wirkung erreichen. Von der dritten Woche an genügten jedoch schon geringe Mengen, um eine Ausdehnung des Gangbaumes und ein Anwachsen kleiner Knospenfortsätze entlang der Gänge zu bewirken. Schon bei 1/10 μ g pro die war ein Effekt nachweisbar. WERNER (1938) gab kastrierten weiblichen Ratten ansteigende Dosen von Progynon (50-750 Mäuse-Einh. tag-

lich) und beobachtete einen Aufbau der Milchdrüse bis zur Funktionsfähigkeit, ohne daß jedoch eine gänzlich vergleichbare Läppchenbildung wie in der Gravidität erreicht werden konnte. FAUVET (1940) erzielte bei infantil kastrierten Ratten mit Östradiolbenzoat in verschiedener Dosierung eine gute Gang- und Alveolenentwicklung, die allerdings überstürzt und ungleichmäßig erschien. LEWIS und TURNER (1941) testeten schließlich die Wirkung von Stilböstrol auf die Milchdrüse der Ratte und bemerkten bei einer Mindestdosis von 0,25 γ pro die nur eine Proliferation der Gänge. WATTENWYL (1944) verwandte Follikelhormon-Pellets, die er u.a. kastrierten und normalen männlichen und weiblichen Ratten implantierte. Nach etwa 200 tägiger Einwirkung konnte er eine starke Entwicklung der Drüse verzeichnen. Er vermiste nach dieser langen Behandlungszeit jegliche Tumorbildung. AHREN (1959) erreichte durch Injektion von 1 γ Östron pro die eine Stimulierung des Gangwachstums, durch 10 γ pro die außerdem eine begrenzte Alveolenentwicklung.

Die spezifische Östrogenwirkung bei hoher Dosierung und längerer Behandlung ergab folgende Resultate: McEUN, SELYE und COLLIP (1936) beobachteten bei weiblichen kastrierten 3-4 Monate alten Ratten nach 331-tägiger Behandlung mit 30 γ -Östron pro die das Auftreten multipler Milhcysten und Fibroadenome an der Mamma, die das Drüsengewebe verdrängten. ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) und ASTWOOD und GESCHICKTER (1938) behandelten junge kastrierte weibliche Ratten mit 100 - 200 γ Östron pro die 20 - 50 Tage, später bis 150 Tage lang und stellten zunächst eine Gangerweiterung, dann aber die Bildung von Cysten mit einem Durchmesser bis zu 5 mm und Epithelproliferationen fest. Das Auftreten von Cysten durch alleinige Östrogensubstitution oder -behandlung bei der weiblichen Ratte beschrieben auch HEROLD und EFFKEMANN (1937). Sie beobachteten nach zwei- bis dreimonatiger Injektion von 50-250 I.E. pro die kristallinen Follikelhormons vor allem bei männlichen und kastrierten weiblichen Ratten eine cystische Erweiterung des Milchdrüsen systems und die teilweise papillomatöse Umbildung der Epithelien. Zum Teil wandelten sich die Epithelzellen blasig um und zeigten einen kleinen, mehrere Nucleoli enthaltenden Kern. Außerdem fiel eine Vermehrung und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes auf. Diese Erscheinungen deuteten sich nach kurzzeitiger Behandlung bei den weiblichen intakten Ratten ebenfalls an, bildeten sich jedoch später völlig zurück, so daß sich nach 50 Tagen das Bild einer normalen Drüse mit mäßiger Läppchenentwicklung bot. Die Untersucher führten diese Erscheinung auf den Einfluß von Corpora lutea zurück, von denen die Ovarien am Ende der Behandlung vollständig durchsetzt waren.

Sowohl HEROLD und EFFKEMANN als auch ASTWOOD und GESCHICKTER ziehen Vergleiche mit Krankheitsbildern beim Menschen, von denen sie ebenfalls eine hormonale Ätiologie vermuten, wie zum Beispiel Fibrosis mammae cystica und chronische cystische Mastopathie.

BIEDERMANN (1938) behandelte junge normale Ratten mit 50 - 200 I.E. Östradiolbenzoat und sah erst nach 6 Monaten eine Hyperplasie und Funktionsanregung der Milchdrüse, wobei die stellenweise maximale Erweiterung der Alveolen auffiel. Außerdem beschreibt sie das Entstehen von in das Lumen vorspringenden Epithelzapfen. EMGE (1939) gelang es nicht, bei Albinoratten verschiedenen Alters selbst mit Gesamtdosen von 70 000 I.E. Östron innerhalb von 60 - 70 Tagen eine maligne Entartung der Mamma zu provozieren. Nach Phasen der Hyperplasie, der Cystenbildung und Vakuolisierung beschreibt er ein Stadium, in dem die Zellen der Milchdrüse erschöpft waren und zugrunde gingen, wobei die Drüse fibrotisch umgewandelt wurde.

Dagegen konnten GESCHICKTER (1939) und GESCHICKTER und BYRNES (1942) durch Behandlung mit verschiedenen natürlichen und synthetischen Östrogenen in Dosen von 50 - 200 γ pro die bei Ratten beiderlei Geschlechts in vielen Fällen Carcinome erzeugen, wenn auch erst nach einer Einwirkung von 200 - 500 Tagen. GESCHICKTER wertet die Tatsache, daß auch durch Stilbenderivate Carcinome hervorgerufen werden können, als Beweis dafür, daß die kanzerogene Wirkung der Östrogene nicht aus der chemischen Strukturformel, sondern aus der physiologischen Wirkung abzuleiten ist. GESCHICKTER und BYRNES machten die Feststellung, daß bei Implantation von Östrogenpellets viel schneller Carcinome entstehen als bei täglicher Injektion der Substanzen, wo es meist zunächst zu Cystenbildungen im Parenchym kommt, was die Krebsentstehung wesentlich verzögert.

GRUMBRECHT (1940) injizierte weiblichen Ratten Östradiolbenzoat in einer Dosierung von 100 γ pro die und erzielte nach über einjähriger Behandlung eine unregelmäßige Hyperplasie der Milchdrüse mit Dilatation der Milchgänge und Acini (Cystenmamma). Auch er beschreibt papillomatöse Vorsprünge in das Cystenlumen und eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

NOBLE, McEUEEN und COLLIP (1940) dagegen vermochten wiederum, durch Implantation von 1-7 mg schweren Östrontabletten bei infantilen weiblichen Ratten bei einer über 200 tägigen Einwirkung in über der Hälfte der Fälle vielgestaltige, allerdings gutartige Tumoren zu erzeugen. CURTISS (1949) beschreibt noch einmal die Wirkung von zweimal wöchentlich 100 γ Östradiolbenzoat bei kastrierten unreifen Ratten. Sie konnte schon nach drei Wochen von Sekret gefüllte Cysten aller Größen sowie Gangdilatation und Wachstumshemmung in der Milchdrüse feststellen.

Versucht man, das Wesentliche aus den bisherigen Ergebnissen zusammenzufassen, so ergibt sich, daß eine dem Physiologischen entsprechende Milchdrüsenentwicklung durch Östrogensubstitution bei der juvenilen Ratte in der Regel nicht möglich ist. LAQUEUR und de JONG stehen am Anfang der Untersuchungen. Es scheint nicht ausgeschlossen zu sein, daß das von diesen Autoren verwandte Menformon als Ovarialextrakt Beimengungen von Corpus-luteum-Hormon hatte, wodurch sich die gute Milchdrüsenentwicklung bei ihren Untersuchungen erklären ließe. Immerhin sind die Befunde von FAUVET sehr bemerkenswert, wenngleich auch er die Einschränkung macht, daß die Östrogenentwicklung der Rattenmilchdrüse eine überstürzte, also unphysiologische sei. Auch WATTENWYL spricht bei Anwendung von Pellets von einer "starken Entwicklung" der Drüse und steht damit im Widerspruch zur Mehrzahl der Untersucher.

Bei Anwendung in höherer Dosierung oder über längere Zeit treten als typische Östrogenwirkungen in der Mamma zunächst Gangerweiterungen, Alveolarcysten und Epithelproliferationen mit Papillenbildung sowie Fibroadenome auf. Hohe Dosen führen nach mindestens 100-200 tägiger Behandlung auch zu Carcinomen (bei Pellets u.U. schon eher).

2. Ergebnisse lichtmikroskopischer Untersuchungen bei unterschiedlicher Progynon-Dosierung und -Applikationsdauer

Gruppe A 1 (Nr.1-4): Kastrierte Tiere, 5 γ Progynon 20 Tage lang Totalpräparat (Abb.3): Im Drüsenbaum stellen sich die Tubuli als etwas verdickte Stränge dar. Zahlreiche Sprosse nehmen davon ihren Ausgang und erscheinen ebenfalls etwas klobig. Eine Läppchenbildung ist nur bei einem Tier (Nr.4) in stärkerem Maße zu erkennen. Im allgemeinen erfolgt eine Endverzweigung der kurzen Sprosse zu einem Drüsenläppchen nicht sehr oft.

Im Schnittpräparat (Abb.4) fallen vor allem mäßig erweiterte Tubuli und zahlreiche Anschnitte weiltumiger Sprosse auf. Hier und da setzt die Bildung kleiner Lobuli ein. Die wenigen vorhandenen Alveolen sind von einem eosinophilen, inhomogenen Sekret angefüllt, das man zuweilen auch in den Gängen findet. Dieses Sekret besteht zu einem großen Teil aus sog. Kolostrumkörperchen (GRYNFELDT, 1937) und desquamierten Drüsenepithelien. Die Epithelzellen sind meist kubisch und enthalten häufig Fett-Tropfen. Ihre Zellkerne sind in der Regel groß und sehr dunkel. Im ganzen ist eine Auflockerung und starke Neigung zur Desquamation zu erkennen. Man sieht herdförmige epitheliale Proliferationen. Stellenweise ragen proliferative Papillen in das Sproß- oder Tubuluslumen hinein. Der umgebende Bindegeweßssaum

ist im allgemeinen nicht verbreitert. Er enthält zahlreiche Kapillaren und in mäßiger Anzahl Gewebsmastzellen. Nur bei einem Tier (Nr. 4) ist eine intensivere Läppchenbildung nachweisbar. Die Alveolen sind an umschriebener Stelle hochgradig erweitert und mit einem in der PAS-Reaktion stark positiven Sekret angefüllt. Die zugehörigen Drüsenepithelien lassen ebenfalls die Zeichen der Sekretion erkennen.

Die Milchdrüse der juvenilen kastrierten Ratte zeigt nach 20 tägiger Behandlung mit 5♂ Progynon eine beginnende Entwicklung des Drüsenbaumes im Stadium intensiver Sprossung. Auffällig sind eine gewisse Tendenz zur Erweiterung des Drüsenschlauches und das Auftreten von Epithelzeldesquamationen. Durch eine von diesem Bild abweichende Entwicklung bei einem der Tiere an umschriebener Stelle wird die Eigenständigkeit der Drüse bei hormonaler Steuerung deutlich.

Gruppe A 2 (Nr. 6-8): Kastrierte Tiere, 5♂ Progynon 50 Tage lang: Im Totalpräparat (Abb. 5) fällt vor allem eine starke Verdickung der Gänge auf, an denen man schon bei dieser Betrachtungsweise eine starke Radiärfältelung erkennen kann. Die Sprosse sind meist kurz und plump und enden in Büscheln kurz aufsitzender und zuweilen bläschenförmig erweiterter Alveolen.

Im Schnittpräparat (Abb. 6) beherrschen wieder Gänge und Sprosse das Blickfeld. Besonders auffällig ist die intensive Epithelproliferation der Tubuli, die zu einer starken Papillenbildung führt, so daß das Lumen der Gänge stark gefältelt erscheint. Die Sprosse sind unverändert und unvermehrt. Eine weitere Ausdehnung des Drüsengewebes ist nicht erfolgt. Die Läppchenbildung ist nicht sehr stark fortgeschritten. An umschriebenen Stellen befinden sich etwas atypisch einige cystisch erweiterte Alveolen, in denen sich reichlich Sekret befindet. In den Gängen und Sprossen sieht man nur wenig Sekret. Es besteht zum größten Teil aus desquamierten Epithelien und Kolostrumkörperchen. Zum Teil, vor allem in den erweiterten Alveolen, enthält es aber auch eosinophile, fetthaltige und PAS-positive Bestandteile.

Die Epithelzellen sind wiederum kubisch und haben große, etwas hellere Kerne, in denen man recht oft mehrere chromophile Partikel zu erkennen glaubt. Manchmal befinden sich große Fett-Tropfen im Zytoplasma. Hämosiderin-pigment ist in den meisten Sproß-Epithelien in Form von sehr feinen oder gröberen Granula vor allem in der Basis des Zytoplasmas deponiert und erscheint im Vergleich zum Normaltier vermehrt. Im Sekret ist das Pigment nur selten anzutreffen. Der peritubuläre Bindegewebssaum ist kräftig ausgebildet, an den Sprossen und Läppchen erscheint er zart. Er enthält viele Kapillaren.

Nach 50 tägiger Behandlung mit 5 Progynon zeigt die Milchdrüse der juvenil kastrierten Ratte im wesentlichen einen Aufbau aus ektatischen Tubuli und Sprossen, deren Epithel zu sezernieren beginnt. Es findet sich wenig Sekret in den Drüsenzellen, in gleicher Form auch in den ektatischen Tubuli.

Im Vordergrund steht die Proliferationsneigung, die in der Bildung intracanalikulärer und intracystischer Papillome sichtbar wird. Während die Bildung von Läppchen in gewissem Umfang weiter fortgeschritten ist, hat sich der Drüsenbaum nicht wesentlich ausgebreitet.

Gruppe A 3 (Nr.10-12): Kastrierter Tiere nach 20 tägiger Behandlung mit 50 ♂ Progynon:

Im Totalpräparat (Abb.7) finden sich wieder die verdickt erscheinenden ektatischen Gänge und die ihnen angelagerten ebenfalls erweiterten Sprosse, die hier allerdings länger entwickelt sind und eine stärkere Läppchenbildung aufweisen. Die zahlreichen Alveolen dieser Läppchen und auch solche, die den Sprossen seitlich unmittelbar aufgelagert sind, haben eine sehr unterschiedliche Größe und sind zum überwiegenden Teil stark erweitert.

Bei Betrachtung des Schnittpräparates (Abb.8) sind wieder die weiten Gänge und Sprosse mit ihren papillären Epithelproliferationen zu erkennen. Das eigentliche Bild wird hier aber weitgehend durch die in großer Zahl vorhandenen und fast immer cystisch erweiterten Drüsenalveolen geprägt. Sie treten meist im Läppchenverband in Erscheinung, sind aber auch sehr oft einzeln zu bemerken. Zum großen Teil sind diese Alveolen von einem fett- und eiweißhaltigen und stark PAS-positiv reagierenden Sekret prall angefüllt. Zelluläre Elemente sind im Sekret kaum noch vorhanden und werden meist erst in den Gängen hinzugegeben, wo eine Epitheldesquamation noch stattfindet. Daneben fällt teilweise noch ein scholliges, stark visköses Sekret auf, das sich vom übrigen scharf absetzt und möglicherweise Ausdruck einer Dyschylie sein könnte oder einen Zustand nach sekundärer Verdichtung und Veränderung des Sekretes im Lumen, möglicherweise im Zusammenhang mit Retention und Alterung, darstellen könnte. Die Alveolarepithelzellen erscheinen kubisch bis abgeflacht, im Zytoplasma befinden sich sehr häufig Fett-Tropfen, die sich an vielen Stellen kuppenförmig weit in das Alveolumen vorwölben. Die Zellkerne sind in der Regel groß und rund, bei prall gefüllten Alveolen mitunter stark abgeflacht und lassen außer dem Nucleolus noch andere chromophile Elemente erkennen. Die Berliner-Blau-Reaktion läßt nur in den Epithelien kleiner, wenig Sekret enthaltender Alveolen einen stärkeren Siderinpigmentgehalt in Form feiner Granula oder bläulicher Schleier erkennen. Auch die Sekretröpfchen sind in solchen Fällen bläulich

angefärbt. Dagegen ist in den Epithelzellen und im Sekret größerer Alveolen nur sehr selten Hämosiderin nachzuweisen. Der Bindegewebsaum tritt hauptsächlich an den Tubuli, weniger an den Sprossen und kaum an den Alveolen in Erscheinung. Zwischen den cystischen Alveolen liegt noch genügend Fettgewebe. Gewebsmastzellen sind selten. Kapillaren verlaufen stets im Bindegewebe und sind entsprechend häufig in der Nähe der Gänge und Sprosse anzutreffen.

Die Milchdrüse der juvenil kastrierten und 20 Tage lang mit 50 $\times$ Progynon behandelten Ratte ist gekennzeichnet durch eine stärkere Läppchenbildung mit der atypischen Entwicklung von cystischen Alveolen. In diesen wird intensiv eiweiß- und fetthaltiges Sekret gebildet, das die Cysten meist prall ausfüllt und oft sehr inhomogen erscheint.

Gruppe A 4 (Nr.13-16): Kastrierte Tiere nach 50 tägiger Behandlung mit 50 $\times$ Progynon:

Im Totalpräparat (Abb.9) fallen vor allem lose, mitunter ungewöhnlich große Alveolarcysten auf. Das Gangsystem ist gut ausgebreitet und verzweigt. Die zahlreichen Läppchen treten vor allem an den Sproßenden in Erscheinung. Die allgemeine Tendenz zur Ektasie ist unverkennbar. Gänge und Sprosse sind stark erweitert und lassen zum Teil die schon erwähnte Radiärfältelung erkennen. Nicht alle Alveolen sind zu ballonartigen Cysten entartet, aber eine Neigung zur unnatürlichen Erweiterung kann man bereits bei noch sehr kleinen Alveolen auf Grund eines seltsam blasigen Aussehens in den meisten Fällen annehmen. Bei einem der Tiere (Nr.16) findet sich im Gegensatz dazu ein natürliches und besser entwickeltes Drüsensystem, d.h. die gut verzweigten Sprosse und die Gänge sind zwar ebenfalls stark erweitert und radiär gefältelt, die Läppchen dehnen sich hier aber längs des ganzen Sprosses aus, und die Alveolen sind fast nie cystisch erweitert, wenngleich auch bei ihnen die erwähnte blasige Beschaffenheit auffällt.

Bei Betrachtung der lichtmikroskopischen Schnittpräparate (Abb.10) beherrschen ebenfalls die Alveolarcysten weitgehend das Blickfeld. Sie sind von eosinophilem, Fett- und Eiweißmassen enthaltenden und PAS-positiven Sekret prall angefüllt. In den meisten Fällen ist es zu einer "Spiegelbildung" durch Absetzung der Sekretfraktionen voneinander gekommen (RICHARDSON, 1948). Das Sekret enthält in stärkerer Menge auch wieder zelluläre Elemente. Das Erscheinungsbild der Gänge und Sprosse zeigt die schon in der vorigen Gruppe bemerkten Besonderheiten. Die Alveolarepithelzellen enthalten zum großen Teil auch hier außergewöhnlich große Fetttropfen. Die Zellkerne erscheinen vergleichsweise hell und zeigen außer dem Nucleolus noch andere

chromophile Strukturen. In besonders prall gefüllten Alveolen sind die sonst runden oder ovalen und recht großen Kerne stark abgeflacht.

In bezug auf die Hämosiderinablagerung ist folgende Gesetzmäßigkeit festzustellen: Je größer die Alveolarcyste und je stärker sie mit Sekret angefüllt ist, um so schwächer wird die Anfärbung bei der Berliner-Blau-Reaktion. Zumeist ist nicht einmal ein bläulicher Schleier im Sekret zu erkennen, und die Epithelien sind völlig eisenfrei. In sehr kleinen Alveolen dagegen ist das Sekret meist bläulich verfärbt, und in den Zellen sind in beliebiger Lokalisation feinere oder grobe Siderin-Granula nachweisbar. Der Bindegewebssaum tritt nur an den Gängen und Sprossen auffällig in Erscheinung. Entsprechend ist auch hier die Verteilung der Kapillaren. Gewebsmastzellen treten nicht vermehrt auf. Zwischen den Alveolen befindet sich noch genügend Fettgewebe.

In Abweichung davon finden wir bei dem Tier (Nr.16), das schon im Totalpräparat durch seine besondere Drüsenstruktur auffiel, nur wenige Alveolencysten. Die Mehrzahl der Alveolen tritt hier bei natürlicher Weite in gut abgrenzbaren Läppchenverbänden auf, die meist von einem ungewöhnlich starken Bindegewebssaum umgeben oder durchsetzt sind. Die Zellen sind zum Teil ebenfalls intensiv sekretorisch tätig. Zum anderen Teil dagegen finden sich die Zeichen einer starken Proliferation. Die Kerne sind dicht aneinandergedrängt, und es bilden sich innerhalb der Alveolen die bisher nur bei Gängen und Sprossen beobachteten Epithelpapillen. Bei Betrachtung dieses Bildes mutet es an, als ob die stark entwickelten Bindegewebsbänder und -säume die Läppchenalveolen an der cystischen Erweiterung hinderten und als ob daraufhin die vorhandene Zellpotenz auf andere Bahnen abgelenkt würde.

Der Milchdrüsenaufbau der juvenil kastrierten und 50 Tage lang mit 50 μ Progynon behandelten Ratte ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein vieler Läppchen, deren Alveolen überwiegend cystisch erweitert sind. Es wird ein eiweiß- und fetthaltiges Sekret abgesondert, das die Cysten oft prall ausfüllt. Bei einem Tier fällt statt der extrem weiter Cysten eine vermehrte Bindegewebsbildung und das Wachstum vieler Alveolarepithelpapillen auf.

Gruppe A 5 (Nr.30-33): Normale weibliche Ratten nach 20 tägiger Behandlung mit 5 μ Progynon:

Im Totalpräparat (Abb.11) wird hier eine gute Ausdehnung und Verzweigung leicht verbreiteter Tubuli, der Abgang zahlreicher Sprosse und eine intensiv einsetzende Läppchenbildung entlang dieser Sprosse gesehen. Die meist noch kleinen Lobuli machen einen kompakten Eindruck. Insgesamt bietet sich ein Bild geordneten Wachstums.

Im Schnittpräparat (Abbildung 12) fallen vor allem die gleichmäßig gestalteten Läppchen auf. Ihre Alveolen haben eine annähernd gleiche Größe und sind nur an vereinzelten Stellen etwas blasig erweitert. Die Drüsenepithelzellen haben in der Regel eine kubische Gestalt. Ihre Kerne sind rund oder oval und erscheinen nicht sehr groß. Die Zellen befinden sich größtenteils im Sekretionszustand, und die Alveolen sind meist von Sekret angefüllt, in dem man Eiweißpartikel und Fetttropfen nachweisen kann. PAS-positive Substanzen sind seltener. Hin und wieder treten intrazelluläre Fettvakuolen in Erscheinung. Die Sekretion ist im ganzen nicht stürmisch und etwas unregelmäßig. Es kommt zu keiner Ansammlung großer Sekretmassen. Hämosiderin-pigment findet sich in Form sehr feiner Granula in den Epithelzellen, und zwar bevorzugt im basalen Teil, aber fast noch stärker unmittelbar an der Zellgrenze zum Lumen hin, so daß man sehr oft eine Begrenzung des Alveolenlumens durch einen Kranz feinsten blauer Granula gewärtigen kann. Im Sekret tritt das Siderin-pigment in Form von bläulichen Schleiern oder blaßblauen Schollen auf. Die Gänge und Sprosse sind nur wenig erweitert. Das Bindegewebe umgibt die Gänge mit einem kräftigen Mantel, während die Läppchen nur von einem schmalen Saum überzogen werden. In der Nähe der Tubuli, aber auch der Läppchen befinden sich zahlreiche erweiterte Kapillaren. Gewebsmastzellen sind selten. Zwischen den Drüsenläppchen befindet sich noch viel Fettgewebe.

Die Mamma der normalen jungen weiblichen Ratte, die 20 Tage lang mit 5 γ Progyron behandelt wurde, zeigt das Bild eines geordneten Drüsenwachstums. Es ist eine Ausdehnung des Gangsystems und die Bildung von Läppchen in regelrechter Anordnung und Beschaffenheit festzustellen. Die Sekretion ist noch ungleichmäßig.

Gruppe A 6 (Nr.5 u. 34-37): Normale weibliche Ratte nach 50 tägiger Behandlung mit 5 γ Progyron:

Das Totalpräparat (Abb.13) zeigt wieder die gute Ausdehnung und Verzweigung des Gangsystems. Die Anordnung der entstehenden Drüsenläppchen ist zwar regelrecht, die Entfaltung ist aber nicht mehr so gleichmäßig und geordnet wie nach nur 20 tägiger Behandlung. Während an einigen Sprossen überhaupt keine Läppchen gebildet werden, sieht man an anderen Stellen solche mit blasig erscheinenden Alveolen. Stellenweise bestehen regelrechte Cysten. Auch die Gänge sind erweitert.

Im Schnittpräparat (Abb.14) fällt zunächst die viel schwächere lobuläre Entwicklung als bei 20 tägiger Behandlung auf. Tubulus- und Sproßanschnitte be-

herrschen das Blickfeld. Die in unterschiedlicher Zahl vorhandenen Läppchen werden, wie die Tubuli und Sprosse, von einem kräftigen Bindegewebsmantel umhüllt. In vielem besteht eine gewisse Ähnlichkeit mit der Drüse des Tieres, das in der Gruppe der kastrierten Tiere mit 50 $\frac{1}{2}$ über 50 Tage als atypisch auffiel. Die vorhandenen Alveolen sind im allgemeinen etwas weiter, aber eine starke Sekretion findet nicht statt. Das gebildete Sekret enthält Kolostrumkörperchen, desquamierte Epithelien, jedoch vergleichsweise wenig Fettropfen und Eiweißpartikel. Die Epithelzellen der meisten Alveolen sind kubisch bis zylindrisch. Ihre meist runden und hellen Kerne liegen oft sehr eng aneinander und erscheinen dann länglich. An vielen Stellen erfolgt eine Proliferation der Epithelien mit Papillenbildung und mit z.T. regelrechtem Verschuß des Alveolarlumens. Fettropfen von erheblicher Größe füllen oft die ganze Zelle aus. An verschiedenen Stellen werden ganze Epithelverbände abgelöst und in das Alveolarlumen abgegeben.

Am bemerkenswertesten in dieser Gruppe sind die Befunde in der Berliner-Blau-Reaktion. Im Zytoplasma der Sproß- und Lobulusepithelien sind stellenweise so viele und mitunter so große Siderinpigmentgranula angehäuft, daß der Kern fast völlig verdeckt wird. Die Lokalisation erfolgt vor allem an der Basis (z.T. in scholliger Form) oder im nukleären Zytoplasma. In der Lichtung sind nur feinste Granula oder zartbläuliche Schleier von Siderinpigment nachzuweisen. Im stark entwickelten Bindegewebe befinden sich zahlreiche Kapillaren und viele Gewebsmastzellen.

Die Milchdrüse der normalen jungen weiblichen Ratte zeigt nach einer Behandlung mit 5 $\frac{1}{2}$ Progynon über 50 Tage das Bild einer unharmonischen Drüsenaufaltung mit papillären Epithelproliferationen. Die vorhandenen Läppchen werden von vermehrt gebildetem Bindegewebe umgeben. Auffällig ist das Vorhandensein großer Mengen von Hämosiderinpigment im Zytoplasma der Epithelien.

Gruppe A 7 (Nr.9 u. 45-47): Normale weibliche Ratten nach 20 tägiger Behandlung mit 50 $\frac{1}{2}$ Progynon:

Im Totalpräparat (Abb.15) findet sich ähnlich wie bei den mit 5 $\frac{1}{2}$ über 20 Tage behandelten Tieren ein gut ausgedehntes und verzweigtes Gangsystem. Eine intensive Läppchenbildung in regelrechter Anordnung findet auch hier statt. Dagegen besitzen die Alveolen der Läppchen nicht jene kompakte Struktur, sondern haben größtenteils ein bläschenartiges Aussehen oder sind gar leicht cystisch erweitert. Die Gänge wirken ebenfalls etwas verdickt.

Im Schnittpräparat (Abb.16) sieht man wieder zahlreiche Läppchen, deren

Alveolen jedoch wesentlich weiter sind als bei den Tieren, die nur mit 5♂ behandelt wurden. Zu regelrechten Cystenbildungen wie bei den kastrierten Tieren kommt es allerdings hier nicht. Die Alveolen sind in der Regel mit fett-tropfenhaltigem und PAS-positivem Sekret angefüllt, das im ganzen inhomogen erscheint. Wieder taucht die Frage einer Dyschylie oder eines Alterungsvorgangs des Sekrets wie bei den entsprechend behandelten kastrierten Tieren auf. In den Alveolarepithelzellen befinden sich große Fettvakuolen. Die Kerne sind von sehr unterschiedlicher Form und Größe. Zahlreiche Epithelien werden desquamiert und ins Alveolarlumen abgestoßen. Feine und gröbere Hämosideringranula befinden sich in geringer Zahl im Zellplasma in verschiedener Lokalisation. Das Sekret ist im allgemeinen leicht bläulich tingiert. Der Bindegewebsaum ist nur um die erweiterten Gänge herum in der üblichen Stärke ausgebildet. Die Blutgefäßversorgung der Läppchen erscheint nicht besonders stark. Gewebsmastzellen finden sich in größerer Anzahl.

Die Milchdrüse der normalen jungen weiblichen Ratte, die 20 Tage lang mit 50♂ Progynon behandelt wurde, zeigt eine geordnete Ausdehnung des Gangsystems und die regelrechte Anlage vieler Läppchen, deren Alveolen blasig erweitert sind und deren Sekret inhomogen und dyschylisch erscheint.

Gruppe A 8 (Nr.38-41): Normale weibliche Ratten nach 50 tägiger Behandlung mit 50♂ Progynon:

Im Totalpräparat (Abb.17) sieht man die unregelmäßige Anordnung großer und kleiner Läppchen mit deutlicher Tendenz zu cystischer Entartung. Obwohl die Anzahl der Läppchen kleiner erscheint als nach 20 tägiger Behandlung, hat ein groteskes Wachstum oft zur Folge, daß das Blickfeld an manchen Stellen völlig von monströsen Lobuli mit ihren Alveolarcysten ausgefüllt ist. An anderen Stellen wiederum ist das Gangsystem fast ohne Läppchenentwicklung im Fettgewebe erkennbar. Die Ektasie der Gänge ist sehr unterschiedlich ausgeprägt. Zuweilen sieht man eine Radiärfältelung des Tubuluslumens. Die Alveolarcysten erreichen in Zahl und Ausdehnung nicht die Verhältnisse wie bei den entsprechenden kastrierten Tieren. An vielen Stellen haben die Alveolen lediglich die blasige Beschaffenheit wie nach 20 tägiger Behandlung.

Das Bild im Schnittpräparat (Abb.18) ist ebenfalls unregelmäßig gestaltet. Während man an manchen Stellen fast nur Fettgewebe mit vereinzelt Tubulus- oder Sproßanschnitten wahrnehmen kann, befinden sich unmittelbar daneben Stellen mit starker Läppchenentwicklung, wobei viele Alveolen zu großen Cysten umgewandelt sind, während die übrigen zumindest eine starke

Erweiterung zeigen. Die Alveolen und Alveolarcysten sind meist prall mit einem eosinophilen, Fett und Eiweiß enthaltenden und PAS-positiven Sekret angefüllt, das in den größeren Cysten eine "Spiegelbildung" aufweist. Auch zelluläre Elemente sind dem Sekret beigegefügt. Die Alveolarepithelien enthalten im Zytoplasma z.T. große Fettvakuolen. Die Kerne haben eine unterschiedliche Form, sind meist hell und zeigen außer dem Nucleolus noch andere chromophile Strukturen. Epitheliale Papillenbildungen findet man selten in den Alveolen, häufiger in den Gängen, die teils ektatisch, teils aber auch recht eng sind. Siderinpigment befindet sich in Form bläulich gefärbter Schleier oder feiner Granula im Sekret, in Form gröberer Granula oder größerer Schollen im Zellplasma der Epithelien mancher kleinerer Alveolen. In den Cysten ist es nicht nachweisbar. Kapillaren sind in den etwas stärker ausgeprägten Bindegewebssepten und -säumen bei Gängen und Alveolen reichlich vorhanden. Im Bindegewebe befinden sich mäßig viele Mastzellen.

Die Milchdrüse der normalen jungen weiblichen Ratte zeigt nach 50 tägiger Behandlung mit 50 μ g Progynon bei guter Ausbreitung des Gangsystems eine in Anordnung und Aufbau ungleichmäßige Läppchenbildung. Nebeneinander sind Lobuli mit cystischen Auftreibungen und solche mit nur blasig erweiterten Alveolen vorhanden. Stellenweise sind überhaupt keine Läppchen zu sehen. Im allgemeinen ist eine starke Sekretion zu verzeichnen.

C. Die Wirkung von Progesteron auf die juvenile Mamma der Ratte

1. Bisherige Untersuchungen

Wie noch dargelegt wird, bestreiten nur wenige Untersucher die Bedeutung des Corpus-luteum-Hormons in Verbindung mit Follikelhormon für die Entwicklung der Rattenmilchdrüse. Unterschiedlich wurde jedoch die Frage beantwortet, ob Progesteron allein bei der kastrierten Ratte Veränderungen in der Mamma hervorzurufen vermag. Effektiv einander widersprechende Befunde sind jedoch selten, da die unterschiedlichen Ergebnisse sich meist sehr gut mit den verschiedenen verwendeten Dosierungen in Übereinstimmung bringen lassen. Bei Behandlung mit physiologischen Dosen Progesteron, die sonst zusammen mit Östrogen zu einer vollen Ausbildung der Milchdrüse führen, konnten die meisten Untersucher keine wesentliche Wirkung auf die

Milchdrüse kastrierter Ratten verzeichnen. CORNER (1930) stellte bei Behandlung kastrierter Kaninchen mit Corpus-luteum-Extrakt keine Entwicklung der Milchdrüse fest.

NELSON (1936) erachtet die selbständige Wirkung des Progesterons auf die Mammaentwicklung als gering.

SELYE, BROWN und COLLIP (1936) sahen bei Dosen von täglich 4 mg Progesteron keinen Effekt auf die Milchdrüse normaler weiblicher Ratten.

ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) und ASTWOOD und GESCHICKTER (1938) behandelten juvenil kastrierte Ratten mit 1 mg Progesteron 20 Tage lang und mit 5 mg Progesteron 7 Tage lang und sahen keine Veränderungen der Milchdrüse gegenüber den Kontrolltieren. Sie zweifelten die Bedeutung des Corpus-luteum-Hormons für die Entwicklung der Rattenmamma zunächst an.

SELYE (1940 a und 1940 b) machte dann Versuche mit wesentlich höheren Dosen und nun ergab sich ein völlig anderes Bild. Bei Behandlung von kastrierten weiblichen Ratten mit 15 mg Progesteron bemerkte er schon nach 10tägiger Behandlung eine merkliche Milchdrüsenentwicklung mit Läppchenbildung entsprechend einem Bilde, das man in der späten Gravidität sieht. SELYE wies vor allem auf die kompakte Struktur der gebildeten Läppchen hin und deutete das als eine spezifische Wirkung des Progesterons, das nach seiner Meinung das Steroidhormon mit der besten Azinusbildung in der Rattenmilchdrüse sei.

1942 prüften GESCHICKTER und BYRNES ebenfalls die Wirkung hoher Dosen Progesteron und bestätigten die gute lobuläre Entwicklung, die jedoch noch von Testosteron übertroffen wurde.

CHAMORRO (1944) erzielte bei männlichen kastrierten Ratten mit Gesamtdosen bis zu 300 mg Progesteron über 20 Tage gleichermaßen Gangswachstum, Sprossung und die Bildung von Azini. Er macht die Feststellung, daß Ratten besser auf Progesteron reagieren als Mäuse.

Abweichend davon berichtet CURTISS (1949) über Versuche an unreifen kastrierten weiblichen Ratten, bei denen sie sowohl mit 4 mg pro die Progesteron nach 21 Tagen als auch mit 15 mg pro die nach 12 Tagen keine Wirkung an der Mamma bemerken und daher die Befunde von SELYE (1940) nicht bestätigen konnte. Später zeigte jedoch auch AHREN (1959) nochmals an kastrierten Ratten die Wirksamkeit hoher Dosen von Progesteron auf die Mammaentwicklung. Während mit 1 mg pro die kein Effekt zu erzielen war, konnte er durch eine längere Behandlung mit 10 mg pro die eine gute Entwicklung von Gängen und Läppchen erreichen. Eine Wirkung von Progesteron allein auf die unentwickelte Rattenmamma kann also nicht grundsätzlich bestritten werden.

Die bisherigen Untersuchungen zeigen, daß man mit physiologischen Dosen allein keine auffälligen Resultate erreichte, während hohe Dosen zu einer mitunter sehr guten Entwicklung führten. SELYE (1940) gibt eine Grenzdosis von 5 mg pro die an, unterhalb der nach seiner Meinung keine Wirkung mehr auf die unentwickelte Rattenmammarya erfolgt. Man muß sich jedoch vor Augen halten, daß Dosen von 10 - 15 mg pro die weit über dem Physiologischen liegen. Die entsprechenden Tiere in unserer Versuchsreihe machten während der gesamten Behandlung einen kranken und hinfälligen Eindruck. Um so interessanter waren jedoch auch für uns die Untersuchungsergebnisse.

2. Ergebnisse lichtmikroskopischer Untersuchungen bei unterschiedlicher Proluton-Dosierung

Gruppe B 1 (Nr.17-20): Kastrierte Tiere nach 20 tägiger Behandlung mit 1 mg Proluton:

Das Totalpräparat zeigt ein gut ausgebildetes, mäßig verzweigtes Gangsystem mit zahlreichen abgehenden Sprossen, die zum Teil stumpf, zum Teil in angedeuteten Läppchen enden. Insgesamt besteht eine Ähnlichkeit mit dem Bild, das man bei den unkastrierten Kontrolltieren sehen kann.

Im Schnittpräparat findet man einige Gang- und Sproßanschnitte und nur selten kleine Lobuli mit sehr engen Alveolen. Die Lumina enthalten nur sehr spärlich Sekret, in dem sich vor allem desquamierter Epithelien befinden. In der PAS-Färbung leuchtet es rot-violett auf. Die Epithelzellen haben zylindrische bis kubische Gestalt und erscheinen frei von paraplasmatischen Einschlüssen. Die Zellkerne sind dunkel und klein und liegen eng aneinander. Besonders auffällig ist die Umlagerung der Gänge und Läppchen von einem recht starken Bindegewebsschlauch, der zahlreiche Kapillaren und unterschiedlich viele Zellen, vor allem Lymphozyten und eosinophile Granulozyten aufweist. Mastzellen sind in mäßiger Anzahl ebenfalls vorhanden. Die Berliner-Blau-Reaktion läßt zuweilen feinste Granula überwiegend an der Oberfläche der Epithelzellen erkennen.

Die Milchdrüse der juvenil kastrierten und 20 Tage lang mit 1 mg Proluton behandelten Ratte zeigt einen vorwiegend tubulären Aufbau mit der Ausbildung kleiner, aus engen Alveolen zusammengesetzter Lobuli. Hervorstechendes Merkmal ist die starke Bindegewebsvermehrung um Tubuli und Läppchen.

Gruppe B 2 (Nr.21-24): Kastrierte Tiere nach 17tägiger Behandlung mit 10 mg Proluton:

Das Totalpräparat (Abb.19) zeigt eine intensive, distanzlos entlang des hier nicht auszumachenden Gangsystems erfolgende Ausbildung großer Drüsenläppchen. Ihre Zusammensetzung aus vielen kleinen Alveolen ist deutlich erkennbar.

Im Schnittpräparat (Abb.20) bestätigt sich der Aufbau der Drüse aus stark entwickelten Läppchen. Die Alveolen sind im allgemeinen sehr eng. Es ist aber eine Variabilität zwischen völlig lumenlosen, besonders kompakten Drüsenläppchen (SELYE) und aufgelockerteren mit etwas weiteren Alveolen festzustellen, deren Epithelsaum einen hohen Gehalt an paraplasmatischen Bestandteilen aufweist. In einer großen Zahl von Läppchen ist eindeutig ein, wenn auch spärliches, inhomogenes, zuweilen fädig erscheinendes und epithelienhaltiges Sekret nachzuweisen. Die PAS-Reaktion fällt schwach positiv aus. Die Tubuli haben sehr weite Lumina, die zumeist völlig leer sind. Die Alveolenepithelien besitzen kleine, dunkle, dicht aneinander gelagerte Kerne. Die Form der Zellen und Kerne ist sehr unterschiedlich und abhängig von der Beschaffenheit der Alveolen. Die Berliner-Blau-Reaktion bleibt in den Epithelien negativ und wird in den Lumina nur in Form schwach-bläulicher Schleier positiv. Das circumtubuläre und -lobuläre Bindegewebe ist vergleichsweise stark entwickelt und enthält viele Kapillaren sowie mäßig viele Mastzellen. Zwischen den gut entwickelten Läppchen sind jeweils noch schmale oder breitere Bänder von Fettgewebe vorhanden.

Die Milchdrüse der juvenil kastrierten und 17 Tage lang mit 10 mg Proluton behandelten Ratte zeigt eine gute, geordnete Läppchenentwicklung, wie sie mit keiner der hier durchgeführten Östrogenbehandlungen allein erzielt werden konnte. Der Drüsenaufbau entspricht etwa dem der fortgeschrittenen Gravidität.

D. Die Beeinflussung der Milchdrüsenentwicklung durch gleichzeitige Behandlung mit Östrogenen und Progesteron

1. Bisherige Untersuchungen

Die Mehrzahl der oben angeführten Untersucher betont, daß mit verschiedenen Dosen von Östrogen oder Progesteron allein eine vollständige und geordnete Entfaltung der juvenilen Rattenmilchdrüse nicht möglich sei. Dies geht auch aus unseren eigenen Untersuchungen hervor. Die besten Ergebnisse, die wie in Übereinstimmung mit SELYE (1940 a u. b) durch hohe Dosen Progesteron erzielen konnten, bestanden in der Ausbildung zahlreicher kompakter Acini, wobei jedoch schmale und breitere Streifen von Fettgewebe erhalten blieben und eine wesentliche Sekretion nicht zu erreichen war.

In vielen früheren experimentellen Untersuchungen konnte jedoch festgestellt werden, daß durch gleichzeitige Behandlung mit Östrogen und Progesteron eine regelrechte und den physiologischen Verhältnissen am ehesten gleichende Entwicklung der juvenilen Rattenmammary möglich ist. Es zeigte sich, daß es erforderlich war, die beiden Hormone in einem bestimmten Verhältnis zueinander zu dosieren.

SMITH (1955) und SMITH u. RICHTERLICH (1959) geben ein Verhältnis von Östrogen : Progesteron = 1 : 3000 - 5000 an, MEITES (1959) nennt eine Relation von 1 : 1000. CURTISS (1949) fand auch ein Verhältnis von 1 : 40 als geeignet. SELYE, BROWN u. COLLIP (1936), deren Untersuchungen am Anfang stehen, konnten bei täglicher Behandlung mit 30 μ g Östron und 400 μ g Progesteron (also bei einem Verhältnis von ca. 1 : 13) bei der ovariectomierten Ratte jedoch eine kaum stärkere Entwicklung der Mammary als bei alleiniger Östronbehandlung erreichen.

NELSON (1936) stellte im gleichen Jahre fest, daß eine gleichzeitige Anwendung beider Hormone bessere Ergebnisse bei der Mammaryentwicklung bringt als jedes der Hormone allein.

FAUVET (1940), der kastrierte infantile Ratten mit 200 E (= 20 μ g) Progynon und 2 mg Proluton behandelte, vertritt zwar auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse und unter Bezugnahme auf die Resultate von WERNER (1940) die Auffassung, daß auch mit Östrogen allein eine vollständige, wenn auch überstürzte Milchdrüsenentwicklung bei der juvenilen Ratte zu erreichen sei, kommt aber zu dem Schluß, daß die regelrechte Entwicklung durch einen "protrahierenden" Einfluß des Progesterons bei einem ständigen Nebeneinander und Synergismus beider Hormonwirkungen gewährleistet werde.

MIXNER und TURNER (1941 u. 1942) sehen auch bei Mäusen eine synergistische Funktion beider Sexualhormone in der Mammaentwicklung.

FOLLEY (1940, 1947, 1952 u. 1956) gibt zusammenfassende Darstellungen der jeweils vorliegenden Untersuchungsergebnisse und kann die Folgerung ziehen, daß bei Ratten eine vollständige und regelrechte Mammaentwicklung nur durch kombinierte Behandlung mit Östrogen und Progesteron zu erzielen ist.

SMITH (1955) und BENSON, COWIE, FOLLEY und TINDAL (1958) weisen ebenfalls nochmals nach, daß bei Kombination von Östrogen und Progesteron ein viel gleichmäßigeres Läppchenwachstum zu verzeichnen ist als bei alleiniger Behandlung mit einem dieser Hormone.

Auch AHRÉN (1959), LINZELL (1959) und MEITES (1959) bekräftigen erneut diese Ansicht.

KIRKHAM und TURNER (1954) sowie SMITH und RICHTERLICH (1959) werteten die kombinierte Östrogen-Progesteronbehandlung der juvenilen Ratte biochemisch durch Erfassung des Nukleinsäure- bzw. Fermentgehaltes in der Mamma aus, und sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß beide Hormone bei gleichzeitiger Zufuhr einen der Entwicklung in der Gravidität vergleichbaren Zustand der Milchdrüse hervorzurufen vermögen. Andere Untersucher konnten feststellen, daß nicht bei allen Tieren bei einer regelrechten Entwicklung der Mamma eine kombinierte Behandlung mit Östrogen und Progesteron erforderlich sei. Aus einer Zusammenstellung nach FOLLEY (1956) geht hervor, daß nur bei Maus, Ratte, Kaninchen und Katze beide Hormone zugeführt werden müssen und daß bei Meerschweinchen, Kuh und Ziege schon eine alleinige Östrogenbehandlung genügt, um eine gute lobulo-alveoläre Entwicklung zu erreichen. Jedoch wird bei diesen Tieren Progesteron in den Nebennieren gebildet, und somit handelt es sich auch hier wahrscheinlich um eine gleichzeitige Einwirkung beider Hormone. Beim Hund und beim Frettchen dagegen ist nach FOLLEY (1956) durch Östrogenbehandlung allein nicht einmal ein geringfügiges Gang- oder Alveolenwachstum zu erreichen.

In unseren Versuchen an Ratten verwendeten wir die beiden Sexualhormone im Verhältnis 1 : 200 und 1 : 20 und bewegten uns damit in dem Spielraum zwischen optimaler und ungünstiger Relation. (Ein zu hoher Anteil Östrogen bewirkt eine Hemmung der Kombinationswirkung [MIXNER u. TURNER, 1942; FOLLEY, 1947]).

2. Ergebnisse lichtmikroskopischer Untersuchungen nach kombinierter Hormonbehandlung

Gruppe C 1 (Nr.48-51): Kastrierte Tiere nach 20tägiger Behandlung mit 5♂Progynon und 1 mg Proluton (1: 200):

Das Totalpräparat (Abb.21) zeigt eine vollständig entwickelte Milchdrüse. Abgrenzungen der Läppchen untereinander sind kaum noch zu erkennen. Die Ausbreitung der Gänge läßt sich unter dem stark entwickelten Läppchensystem fast nicht mehr verfolgen. Die Alveolen erscheinen mäßig weit und weniger kompakt.

Im Schnittpräparat (Abb.22) bietet sich ebenfalls das Bild einer voll ausgebildeten Milchdrüse. Insgesamt hat man den Eindruck einer laktierenden Mamma. Es ist fast kein Fettgewebe verblieben. Eine genaue Läppchenabgrenzung ist nur sehr schwer möglich. Die Alveolen haben eine annähernd gleiche Größe. Sie sind wesentlich weiter als bei der durch Proluton entwickelten Mamma und enthalten aber nur zum Teil ein fett- und eiweißreiches Sekret. Da jedoch in den Alveolarepithelien reichlich paraplasmatische Einschlüsse nachweisbar sind und sie zudem meist stark abgeflacht erscheinen, kann man annehmen, daß vor der Fixierung die meisten Alveolen stark mit Sekret gefüllt waren. Die PAS-Reaktion ist nur schwach positiv oder negativ. Die Epithelzellen haben flache bis kubische Gestalt, ihre Kerne sind klein und polymorph. Die Alveolarsepten erscheinen hochgradig verschmälert. Mastzellen sind sehr selten. Die Berliner-Blau-Reaktion läßt an einigen Epithelien Sideringranula, stellenweise in Form kleiner Schollen erkennen, was im Gegensatz zu den Befunden bei der normal laktierenden Mamma steht. Das Sekret enthält kein Hämosiderin. Das Bindegewebe ist im Bereich von Gängen und Blutgefäßen stark reduziert, an den Läppchen tritt es nur in Form schmaler, Kapillaren tragender Septen in Erscheinung. Die Gänge haben ein vergleichsweise enges Lumen.

Die Milchdrüse der juvenil kastrierten und 20 Tage lang mit 5♂Progynon und 1 mg Proluton behandelten Ratte zeigt das Bild der laktierenden Mamma. Das Drüsengewebe hat den gesamten zur Verfügung stehenden Raum eingenommen und das Fettgewebe völlig verdrängt. Der Drüsenbau erscheint gleichmäßig und regelrecht.

Gruppe C 2 (Nr.52-55): Kastrierte Tiere nach 20tägiger Behandlung mit 50♂Progynon und 1 mg Proluton (1: 20):

Im Totalpräparat (Abb.23) bietet sich annähernd das gleiche Bild wie bei der vorangehenden Gruppe.

Im Schnittpräparat (Abb. 24) erscheint wieder das Bild einer voll entwickelten Drüse, wobei die Alveolen hier viel stärker als bei der vorherigen Gruppe mit fettreichem Sekret angefüllt sind. Zwischen den Drüsenläppchen ist jedoch noch etwas mehr Fettgewebe verblieben. Die Epithelzellen sind meist kubisch und haben einen großen Gehalt an paraplasmatischen Bestandteilen. Die Kerne sind klein und polymorph. Das intensiv produzierte Sekret enthält vor allem Eiweiß und Fett. Die PAS-Reaktion ist meist schwach, zuweilen auch stark positiv.

Die Berliner-Blau-Reaktion zeigt nur selten einige intrazelluläre Granula oder Schollen. An umschriebenen Stellen befinden sich einige Läppchen mit stark vergrößerten Alveolen. Das Bindegewebe ist noch stärker reduziert, so daß selbst die Gänge nur ein sehr schmaler Saum umgibt. Die Kapillaren tragenden Alveolarsepten sind hochgradig verschmälert. Mastzellen sind sehr selten.

Die Milchdrüse der juvenil kastrierten und 20 Tage lang mit 50 γ Progynon und 1 mg Proluton behandelten Ratte zeigt ebenfalls das Bild der laktierenden Mamma. Die Entwicklung des Drüsenkörpers ist dabei nicht so vollständig und gleichmäßig wie bei der Behandlung mit nur 5 γ Progynon und 1 mg Proluton. Das Fettgewebe ist noch nicht völlig verdrängt und das Gesamtbild ist etwas inhomogener.

Die Zeichen der Sekretion sind überall vorhanden.

E. Der Strukturwandel der Epithelzellen der Mamma unter dem Einfluß von Geschlechtshormonen im elektronenmikroskopischen Bild

Als Ergänzung der histologischen Untersuchungen führten wir bei einem Teil der Versuche elektronenoptische Studien durch, um den Wandel der Zellorganellen und deren Entstehung unter dem Reiz der Hormone erkennen zu können. Soweit die Veränderungen an den Einzelzellen im histologischen Schnitt zu erfassen sind, handelt es sich um die Bildung von Fetttropfchen oder eines weitgehend homogenen Sekretes. Es ist aber bisher systematisch noch nicht dargestellt worden, welche morphologischen Reaktionen an den Zellorganellen, insonderheit am Zellkern, an den Ribosomen und Mitochondrien durch Östrogene oder Progesteron ausgelöst werden können. Diese Untersuchungen haben außerdem das Ziel, Frühreaktionen der Hormone in der Zelle und damit primäre Wirkungsorte zu erfassen und den biochemisch weitgehend bekannten Phänomenen der Sekretbildung gegenüberstellen zu können.

Die Epithelzellen der Mamma juveniler und kastrierter Ratten besitzen außer einem runden bis ovalen Kern wenige Ribosomen in gruppenförmiger Anordnung. Der Kern weist ein feingranuläres gleichmäßiges Karyoplasma auf, das auch nahe der Kernmembran keine Verdichtung der Ribosomen erkennen läßt. Kernporen sind nur ausnahmsweise vorhanden. Bei nicht kastrierten Tieren konnten wir gelegentlich kleine Fett-Einschlüsse nahe der Zellbasis sehen. Einfaltungen der basalen Zellmembran waren lediglich im Bereiche der Myoepithelien vorhanden, wo sich kleine Verzahnungen der Zellen ausgebildet hatten. Das Myoepithel wird durch langgestreckte Zellkörper repräsentiert, die neben Myofilamenten einige Mitochondrien und ein wenig differenziertes Ergastoplasma besitzen. An der Oberfläche der Zellen finden sich fingerförmige Mikrovilli in ungleichmäßiger Verteilung.

In unseren sogenannten Kurzzeitversuchen erhielten die kastrierten Ratten an einem Tag zweimal 5 γ Progynon intramuskulär als ölige Lösung und eine zweite Gruppe zweimal 5 γ Progynon und 5000 γ Proluton (1: 1000) in derselben Form verabreicht. Nach Tötung der Tiere am Morgen des dritten Versuchstages fanden sich bereits eindrucksvolle Veränderungen an den Drüsenzellen, wobei sich die Reaktion der Zellen nach alleiniger Östrogenbehandlung von der nach kombinierter Behandlung kaum unterschied. Daher sollen die Veränderungen summarisch besprochen werden. Im Vordergrund steht die Alteration des Zellkernes, dessen Struktur eine wesentliche Verdichtung erfährt. Die Karyosomen häufen sich an der Kernmembran an und bilden eine kontrastreiche "Schale" (Abb. 25, 28 u. 29). Gleichzeitig eröffnen sich zahlreiche Kernporen, die im Tangentialschnitt als kreisförmige Ausparungen der Kernmembran zu erkennen sind (Abb. 28). Auf dem Wege über diese Poren gelangen die Ribosomen aus dem Kern in das Zytoplasma. Dessen Kontrastreichtum läßt sich in dieser Phase auf den Gehalt an Ribonukleinsäuren zurückführen. Die Ribosomen, in kleinen Gruppen, zumeist in Rosetten- oder Ringform angeordnet, sind in ihrer Vielzahl frei, d.h. nicht an Membranen des endoplasmatischen Retikulums gebunden. Eine Fettbildung ist nach eintägiger Hormonbehandlung noch nicht vorhanden. Etwa gleichzeitig mit der Anhäufung von Ribosomen im Hyaloplasma weisen die Mitochondrien Schwellungsformen auf, es entstehen im Hyaloplasma multiple kleine Vesikel, die vermutlich Entwicklungsformen des endoplasmatischen Retikulums darstellen. Außerdem sieht man sog. Vesikelkörper, die von einer glatten Membran umgeben werden (Abb. 29). Über die Bedeutung dieser Organellen besteht noch keine Klarheit. Teilweise wird man an tubuläre Mitochondrien erinnert. Es ist zu vermuten, daß es sich um Entwicklungsformen von Zellorganellen handelt. Die Oberfläche der Epithelzellen wird von

einem bemerkenswert dichten Rasen von Mikrovilli besetzt, die von einer grauwoikigen Substanz umgeben werden (Abb.26). Diese läßt sich auch unter der Zellmembran, d.h. intrazellulär erkennen, so daß zu schließen ist, daß diese Substanz von der Oberfläche der Mikrovilli in die Drüsenlichtung abgesondert wird (Abb.26, 27). Nach diesen Beobachtungen würden die Mikrovilli die Aufgabe einer Sekretion einer nicht näher zu bestimmenden Flüssigkeit erfüllen. Ob es sich hierbei um das in den Drüsenlichtungen histologisch nachweisbare PAS-positive Material handelt, soll in weiteren Untersuchungen geprüft werden.

Die Gesamtheit dieser Reaktionen der Zelle spiegelt vor allem die Abb.25 wider, in der die Verdichtung der Zellkerne, des Zytoplasmas und die Absonderungen an den Zelloberflächen deutlich werden. Die Mehrschichtigkeit des Epithels zeigt ferner die proliferative Aktivität an (Abb.25). Besondere Zelltypen lassen sich in dieser Phase nicht unterscheiden. Die Zahl der Mitochondrien ist vermehrt, ihre dichte Matrix wird gewöhnlich aufgeheilt, und der Umfang der Mitochondrien nimmt etwas zu. Gleichzeitig finden sich zahlreiche runde bis ovale Zelleinschlüsse, die nach ihren gestaltlichen Merkmalen sog. Mikrobodies entsprechen.

Nach 10tägiger Östrogenbehandlung weisen die Epithelzellen der Mamma neben den bereits beschriebenen Veränderungen folgende Eigentümlichkeiten auf: Zu den Ablagerungen von Ribosomen treten paarige Lamellen des endoplasmatischen Retikulums, die im ganzen noch sehr ungleichmäßig differenziert sind. Es hat sich außerdem ein Golgifeld entwickelt, das aber im Vergleich zur laktierenden Mamma keine Caseingranula enthält. Offenbar hat das Golgisystem in dieser Phase der Zelldifferenzierung noch keine Funktion. Während an der Zelloberfläche Mikrovilli homogene Substanzen abgeben, sind im Zytoplasma zahlreiche Fetttropfen vorhanden, die zum Teil runde Formen haben und gewöhnlich eng aneinanderliegen. In unmittelbarer Nachbarschaft trifft man Mitochondrien an, die sich teilweise den Fett-Ablagerungen dicht anschmiegen (Abb.30, 31).

Die Neigung zur Fettbildung ist wesentlich stärker, wenn 10 Tage lang ein Östrogen-Progesteron-Gemisch (1: 1000) gegeben wurde (Abb.32). In diesem Zustand sind die Zellkerne von den größer und dichter stehenden Fetttropfen an die Zellbasis gedrängt worden. Zwischen den Fetttropfen befinden sich viele Ribosomen und zum Teil stark elongierte Mitochondrien von hohem Kontrast. Auch jetzt ist zwar ein Golgi-Apparat entwickelt, der jedoch noch immer frei von Sekretgranula ist.

Nach 20tägiger Behandlung des Gemisches von Progynon-Progesteron (1: 200)

hat die Fettbildung in gleicher Form alle Bezirke der Zelle erfaßt. Zwischen den Tropfen befinden sich massenhaft Ribosomen; Glykogen konnte nicht nachgewiesen werden. Daneben treten große Mitochondrien auf, die teilweise etwas angeschwollen sind und eine inhomogene Struktur erkennen lassen (Abb.33).

Während in den Versuchen mit geringerer Dosierung in der Lichtung der Drüsen und Ausführungsgänge keine partikulären Substanzen nachweisbar waren, treten bei dieser Gruppe große und kleine Fetttropfchen auf. Daneben findet sich eine graugetönte, zum Teil amorphe Substanz.

Überblicken wir die aufgezeigten morphogenetischen Phänomene der demonstrierten Hormonwirkungen auf die Zelle, so ergeben sich nacheinander ablaufende Phasen, die mit Organellenbildung und Fettsynthese zu beschreiben sind. Die Entwicklung spezifischer Proteine der Milch, das heißt des Caseins, erfolgt nach diesen Befunden offensichtlich erst mit Beginn der Laktation. Unter dem Begriff der Organellenbildung verstehen wir die Vermehrung von Karyosomen, die Ausbildung von Kernporen und die Anhäufung freier Ribosomen im Zytoplasma. Daneben sind die Entwicklung großer Mitochondrien mit granulären Einschlüssen und die Differenzierung eines endoplasmatischen Retikulums zu nennen.

Nach diesen Versuchen über die Wirkung von Östrogen und Progesteron auf die Zelle können bestimmte Veränderungen am Zellgefüge aufgezeigt werden. Übereinstimmend ergaben die Beobachtungen, daß die Hormone zuerst an den Nukleinsäuren des Zellkerns angreifen. Im gleichen Sinne konnte durch biochemische Untersuchungen nach Östrogen- und Progesteron-Stimulation der Mamma durch COLE und HOPKINS (1962) sowie durch MOON, GRIFFITH und TURNER (1959) eine Zunahme der DNS und RNS festgestellt werden. Einen Anstieg von Nukleinsäuren in der Gravidität und Laktation haben TUCKER und REECE (1963, a, b, c) gemessen. An diese Ergebnisse schließen die neuesten Untersuchungen von KARLSON (1961, 1962, 1963) über die Wirkungsweise des Insektenhäutungshormones Ecdyson an, unter dessen Einfluß im Zellkern bestimmte Gene der Chromosomen ("puffing") aktiviert werden. So eröffnen sich über die aufgezeigten Hormonwirkungen an der Mamma hinausgreifend weitere Gesichtspunkte über die Veränderungen der Zelle unter dem Hormonreiz, wodurch unsere bisherigen Kenntnisse über Stoffwechsel und Wachstum eine wesentliche Bereicherung erfahren.

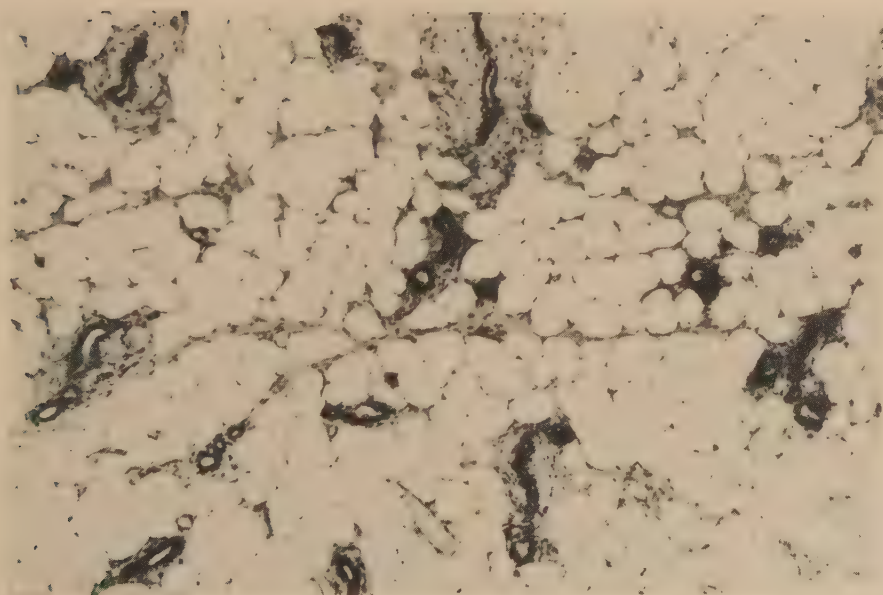
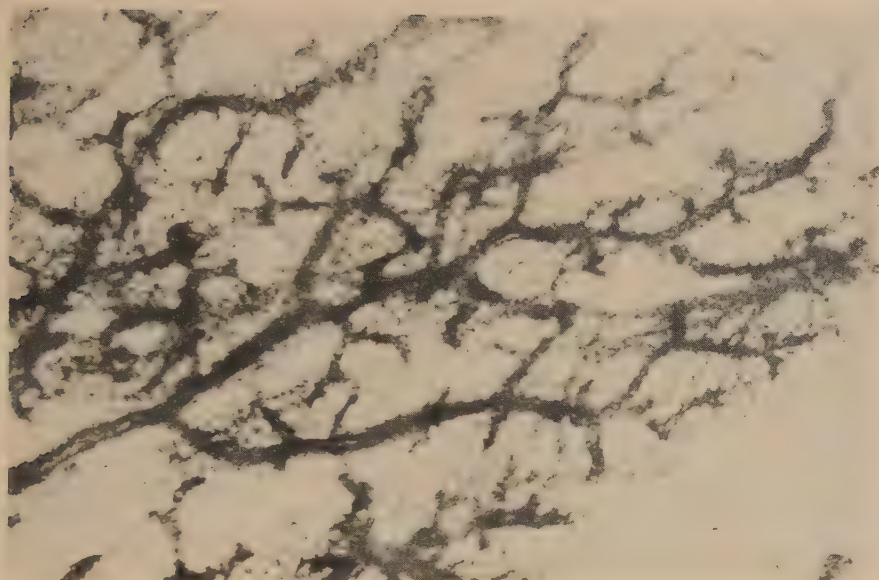
ABBILDUNGEN

Abb. 1: Dickschnitt: Kastriertes Kontrolltier: Tubuläre Struktur des Drüsenbaumes ohne Neigung zu Läppchenbildung.

Nr. 57 (L 1/18) Form., Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 2: Histol. Schnitt (zu Abb. 1): Englumige Tubuli mit stark entwickeltem Bindegewebsmantel ohne Läppchenbildung.

Nr. 29 (L 3/1) Form., Paraffin, HE, Vergr. 25 x



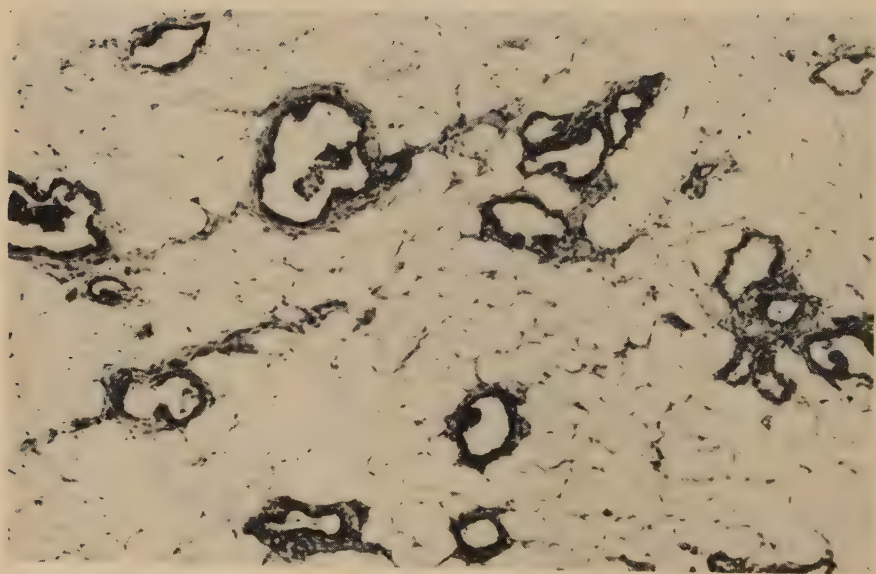


Abb. 3: Dickschnitt: Kastriertes Tier nach 20tägiger Behandlung mit 5 γ Progynon: Leicht ektatische Drüsenschläuche mit plumpen Seitensprossen.
Nr.1 (L 1/8) Form., Alauncarmin, Vergr. 10 x

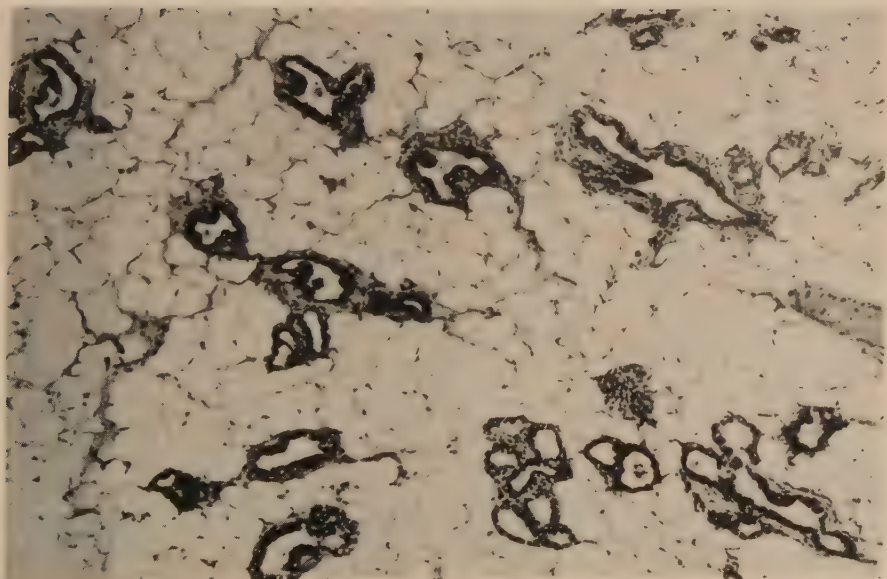
Abb. 4: Histol.Schnitt (zu Abb.3): Erweiterte Tubuli mit herdförmigen Epithelzelldesquamationen.
Nr.1 (L 2/1) Form., Paraffin, HE, Vergr. 25 x

Abb. 5: Dickschnitt: Kastriertes Tier nach 50tägiger Behandlung mit 5 γ Progynon: Stark erweiterte Tubuli mit vermehrt gebildeten kurzen Seitensprossen.

Nr. 7 (L 2/20) Bouin, Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 6: Histol. Schnitt (zu Abb. 5): Anschnitte ektatischer Tubuli u. Sprosse; örtliche intracanalikuläre Epithelproliferationen.

Nr. 7 (L 1/4h) Bouin, Paraffin, HE, Vergr. 25 x



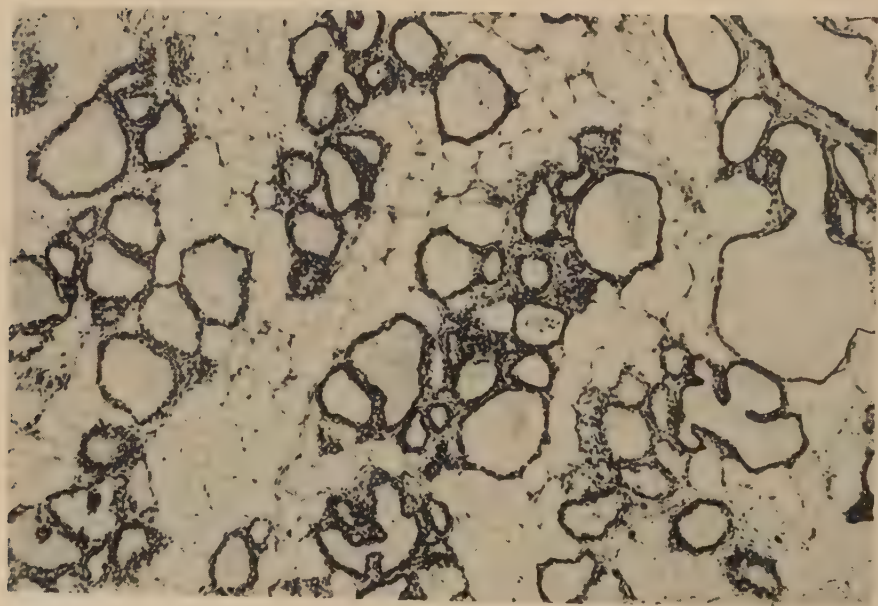
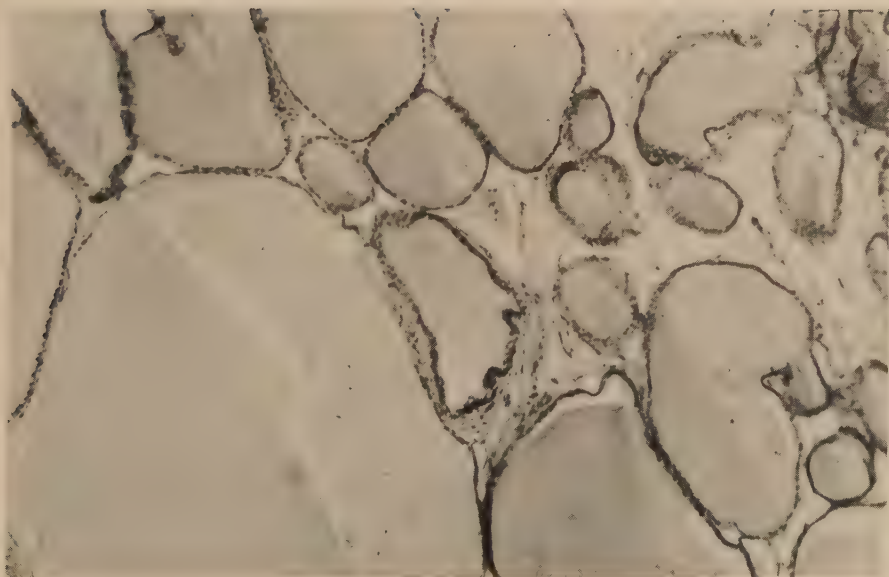
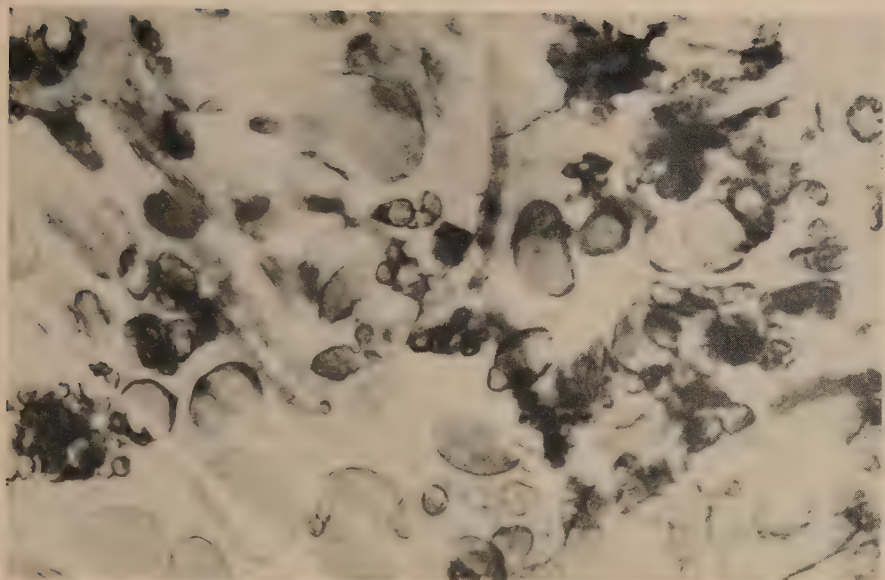


Abb. 7: Dickschnitt: Kastriertes Tier nach 20tägiger Behandlung mit 50 μ g Progynon. Bildung zahlreicher Läppchen mit cystisch erweiterten Alveolen. Nr.10 (L 1/13) Form., Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 8: Histol.Schnitt (zu Abb.7): Zahlreich entwickelte Läppchen mit cystischen Alveolen und inhomogenem Sekret. Nr.10 (L 1/5n) Form., Paraffin, HE, Vergr. 25 x

Abb. 9: Dickschnitt: Kastriertes Tier nach 50tägiger Behandlung mit 50 γ Progynon: Zahlreiche sehr stark cystisch erweiterte Alveolen.
Nr.14 (L 3/12) Bouin, Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 10: Histol.Schnitt (zu Abb.9): Extreme Cystenbildung der Alveolen mit praller Sekretfüllung, "Spiegelbildung" des Sekrets.
Nr.14 (L 2/4) Bouin, Paraffin, HE, Vergr. 25 x



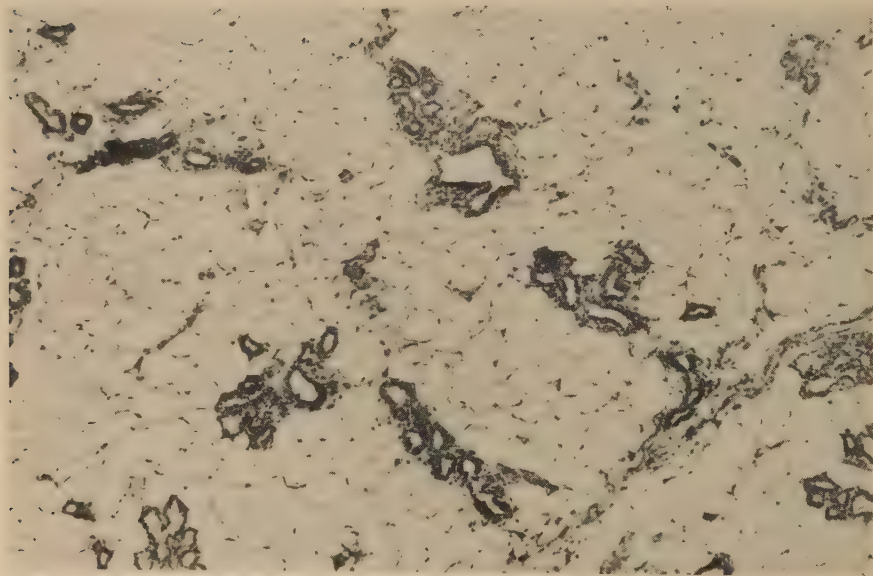
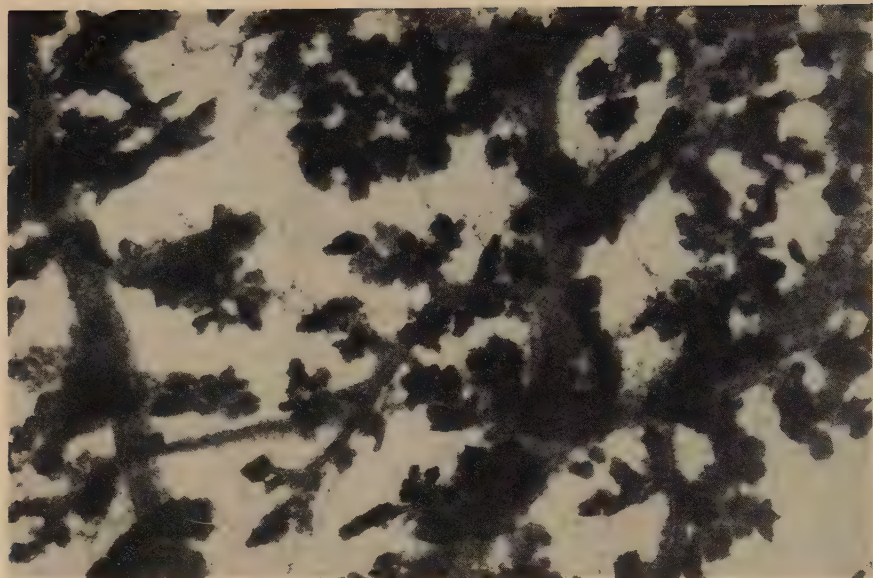


Abb. 11: Dickschnitt: Normales Tier nach 20tägiger Behandlung mit 5γ Progynon: Intensive Verzweigung des Gangsystems und beginnende Bildung kompakter Läppchen, geordnetes Wachstum.

Nr.31 (L 1/14) Form., Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 12: Histol.Schnitt (zu Abb.11): Beginnendes geordnetes Drüsenwachstum, zahlreiche kleine Lobuli mit engen Alveolen.

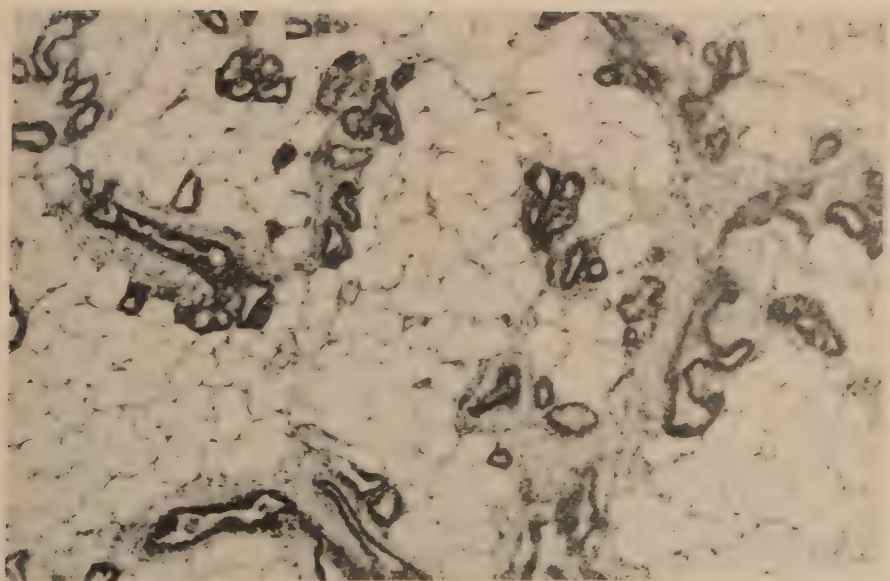
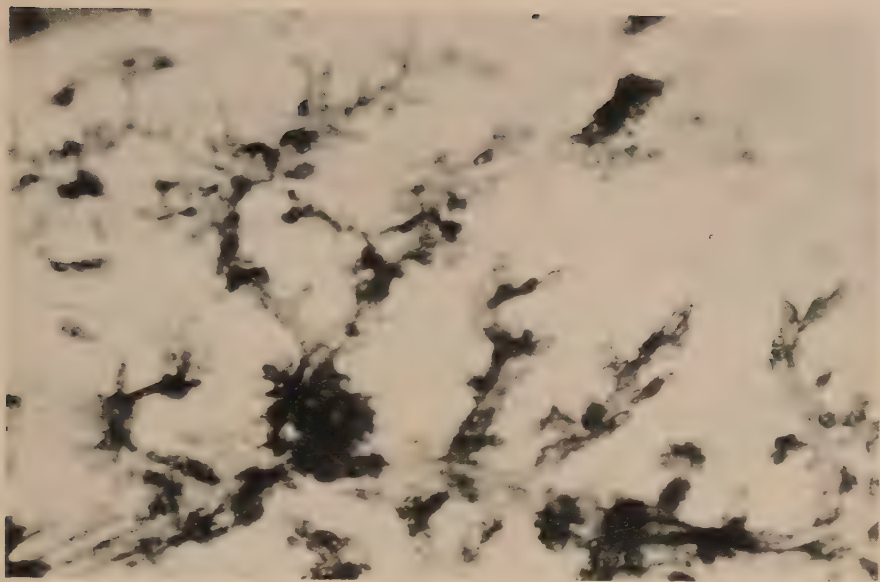
Nr.31 (L 3/4) Form., Paraffin, HE, Vergr. 25 x

Abb. 13: Dickschnitt: Normales Tier nach 50tägiger Behandlung mit 5 γ Progynon: Gute Verzweigung eines mäßig erweiterten Gangsystems, jedoch unregelmäßigere Läppchenbildung.

Nr.35 (L 3/11) Bouin, Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 14: Histol.Schnitt (zu Abb.13): Zahlreiche Anschnitte mäßig erweiterter Tubuli mit circumcanaliculärer, zellreicher Fibrose, nur geringe Läppchenentwicklung.

Nr.5 (L 2/2) Bouin, Paraffin, HE, Vergr. 25 x



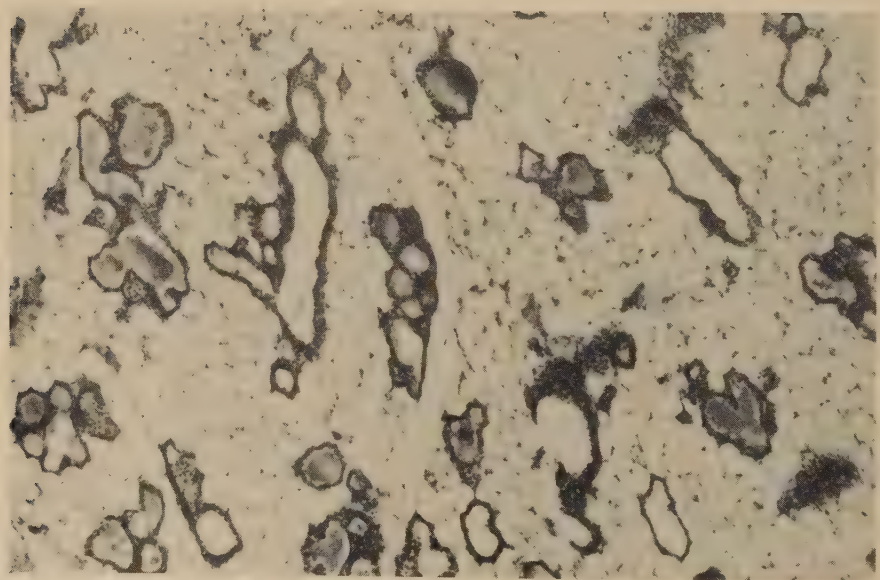
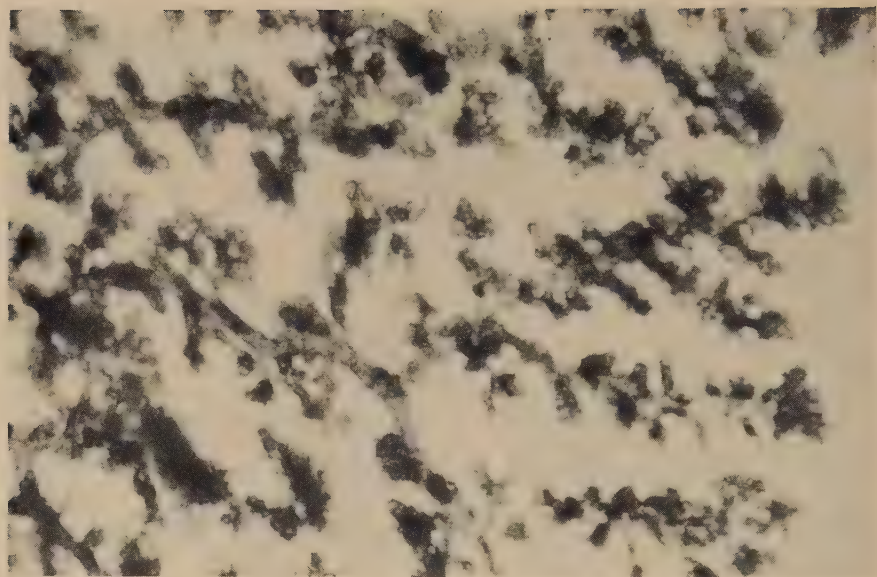


Abb. 15: Dickschnitt: Normales Tier nach 20tägiger Behandlung mit 50 γ Progynon: Regelmäßige Gangverzweigung und intensive Sprossung mit Neigung zu Läppchenbildung und Ektasie der Endsprossen.

Nr.45 (L 3/17) Bouin, Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 16: Histol.Schnitt (zu Abb.15): Regelmäßige Anordnung zahlreicher kleiner Läppchen, ungleichmäßig weite Alveolen mit inhomogenem Sekret.

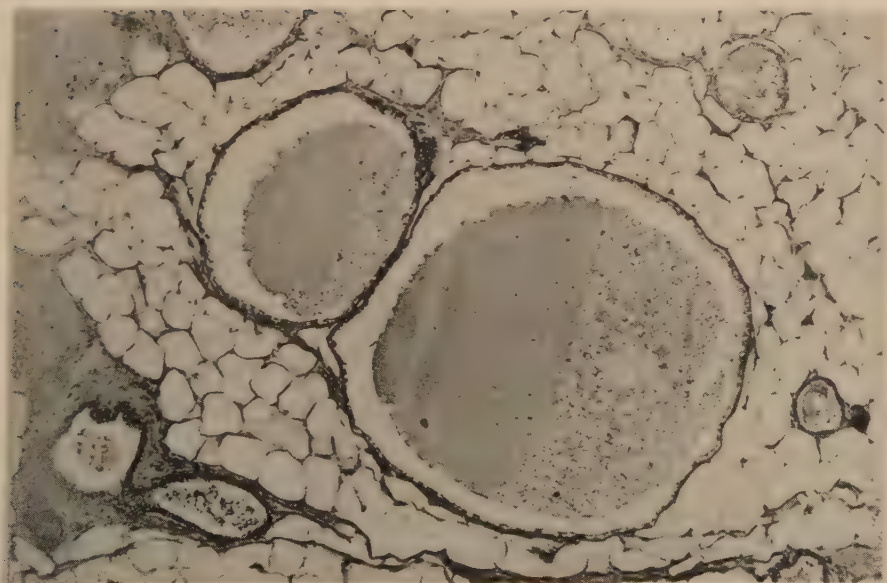
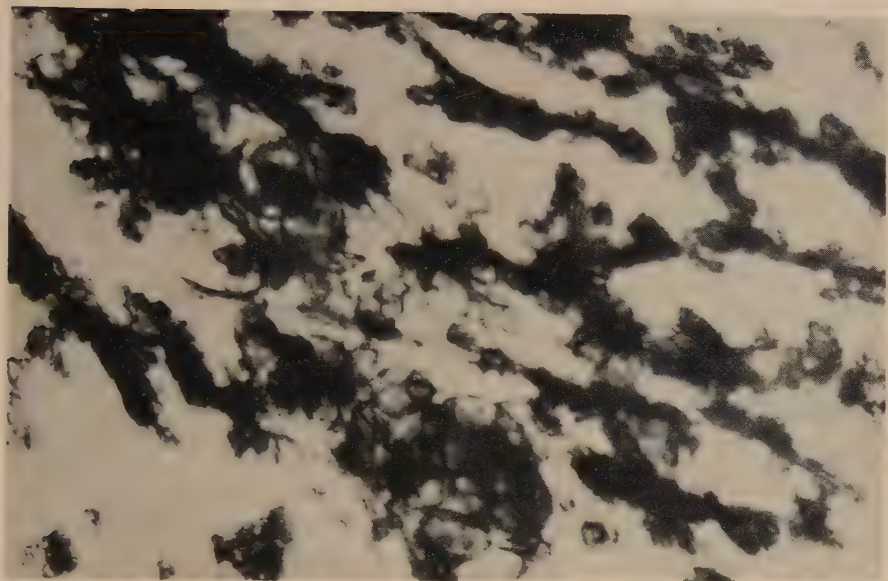
Nr.47 (L 3/6) Bouin, Paraffin, HE, Vergr. 25 x

Abb. 17: Dickschnitt: Normales Tier nach 50tägiger Behandlung mit 50 γ Progynon: Keine Weiterentwicklung der Lobuli im Vergleich zu Abb. 15, dagegen unregelmäßige cystische Erweiterung mancher Alveolen.

Nr. 41 (L 1/19 n) Bouin, Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 18: Histol. Schnitt (zu Abb. 17): Ausschnitt umschriebener cystischer Erweiterung zweier Alveolen, "Spiegelbildung" des Sekretes.

Nr. 38 (B 5) Bouin, Paraffin, HE, Vergr. 25 x



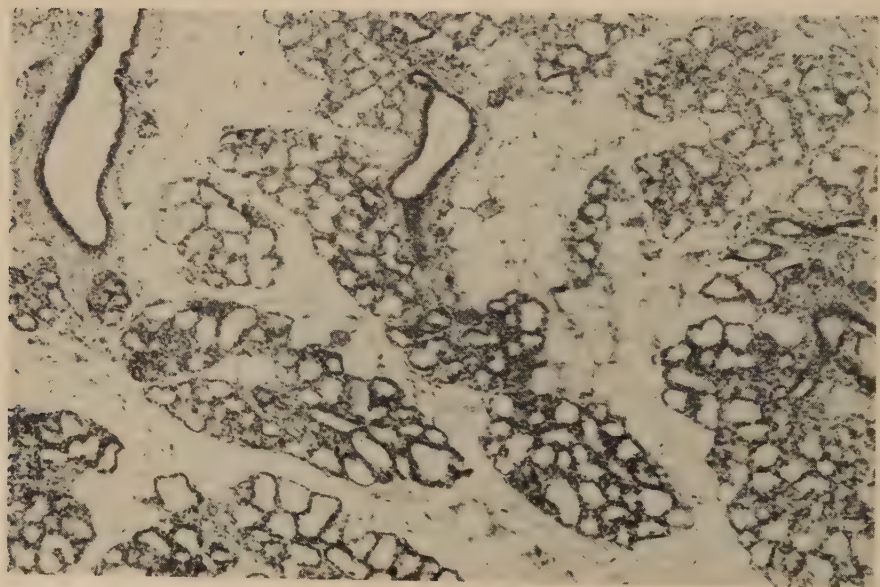
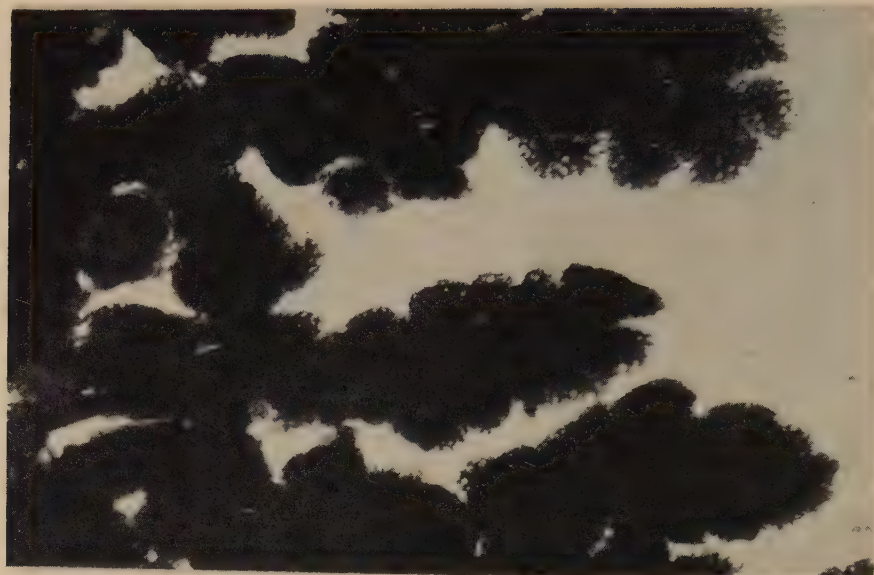


Abb. 19: Dickschnitt: Kastriertes Tier nach 17tägiger Behandlung mit 10 mg Proluton: Intensive und regelrechte Bildung von Drüsenläppchen, die das Gangsystem völlig umgeben.

Nr.21 (L 1/10) Form., Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 20: Histol.Schnitt (zu Abb.19): Intensive, geordnete Entwicklung kompakter Drüsenläppchen bei starker Verdrängung des Fettgewebes.

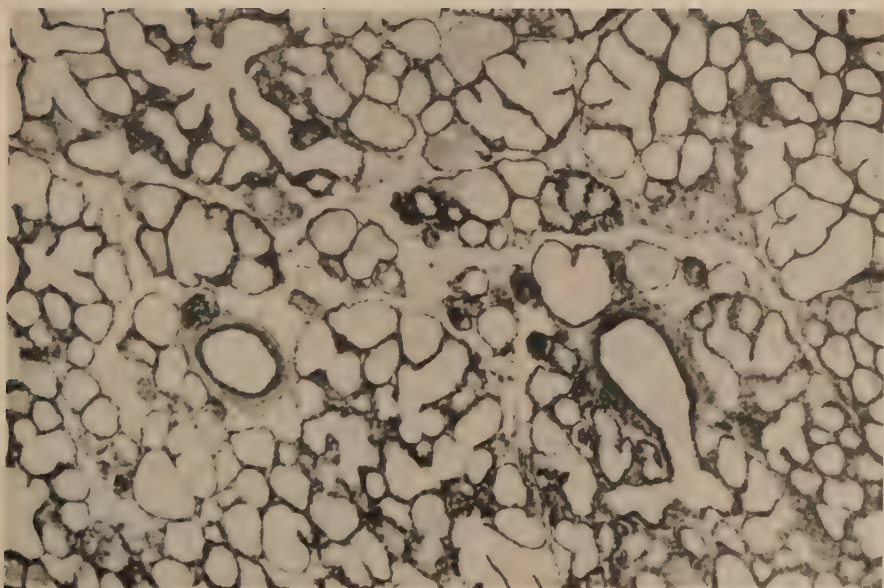
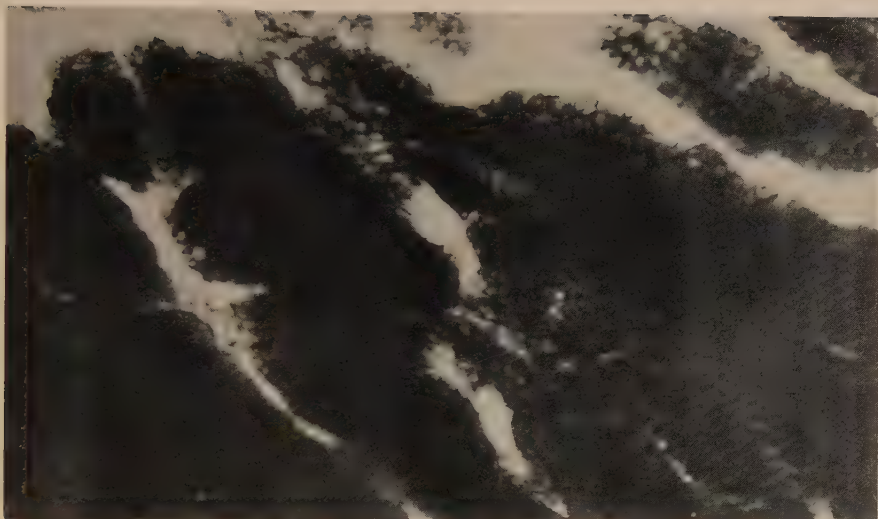
Nr.21 (L 3/19) Form., Paraffin, HE, Vergr. 25 x

Abb. 21: Dickschnitt: Kastriertes Tier nach 20tägiger Behandlung mit 5 γ Progynon und 1 mg Proluton: Vollständig entwickelte Milchdrüse bei kaum noch erkennbarer Gangausbreitung und Läppchenabgrenzung.

Nr. 51 (L 3/9) Form., Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 22: Histol. Schnitt (zu Abb. 21): Bild der vollständig entwickelten laktierenden Mamma, völlige Verdrängung des Fettgewebes.

Nr. 49 (B 4/32) Form., Paraffin, HE, Vergr. 25 x



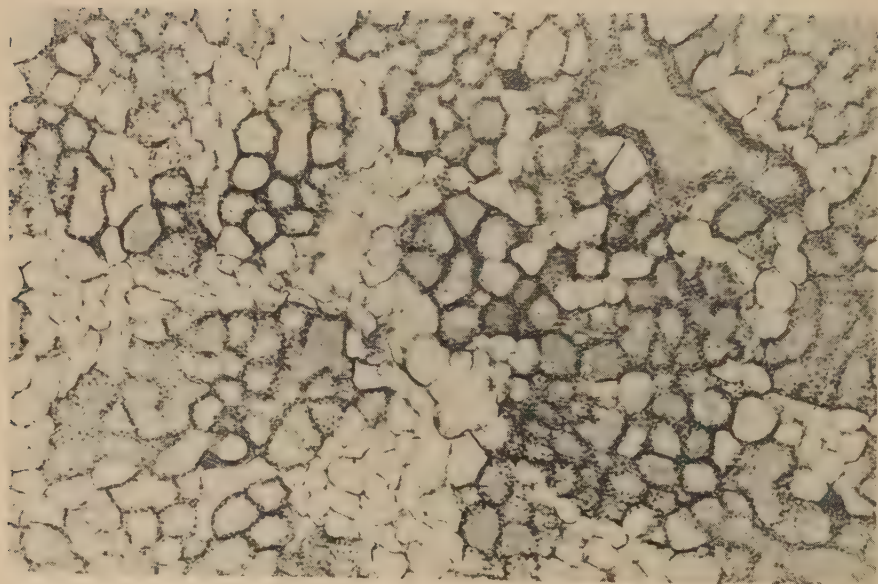
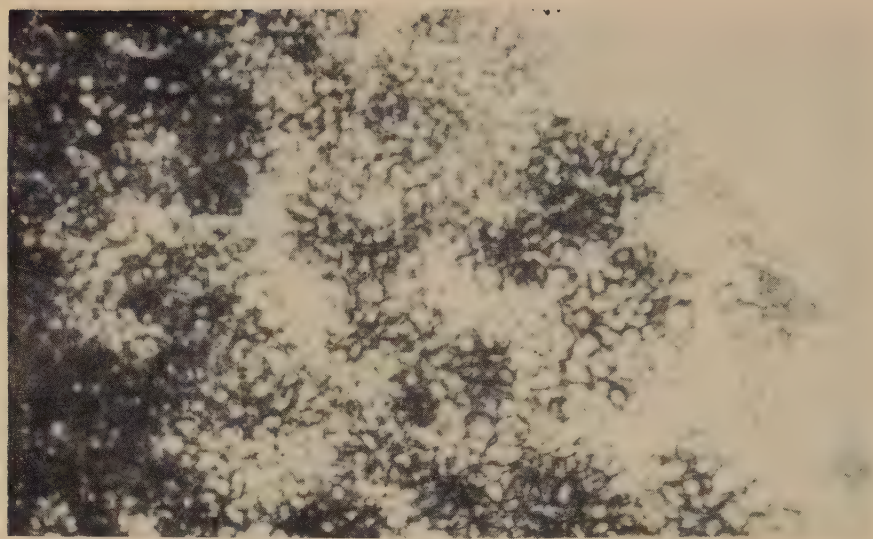


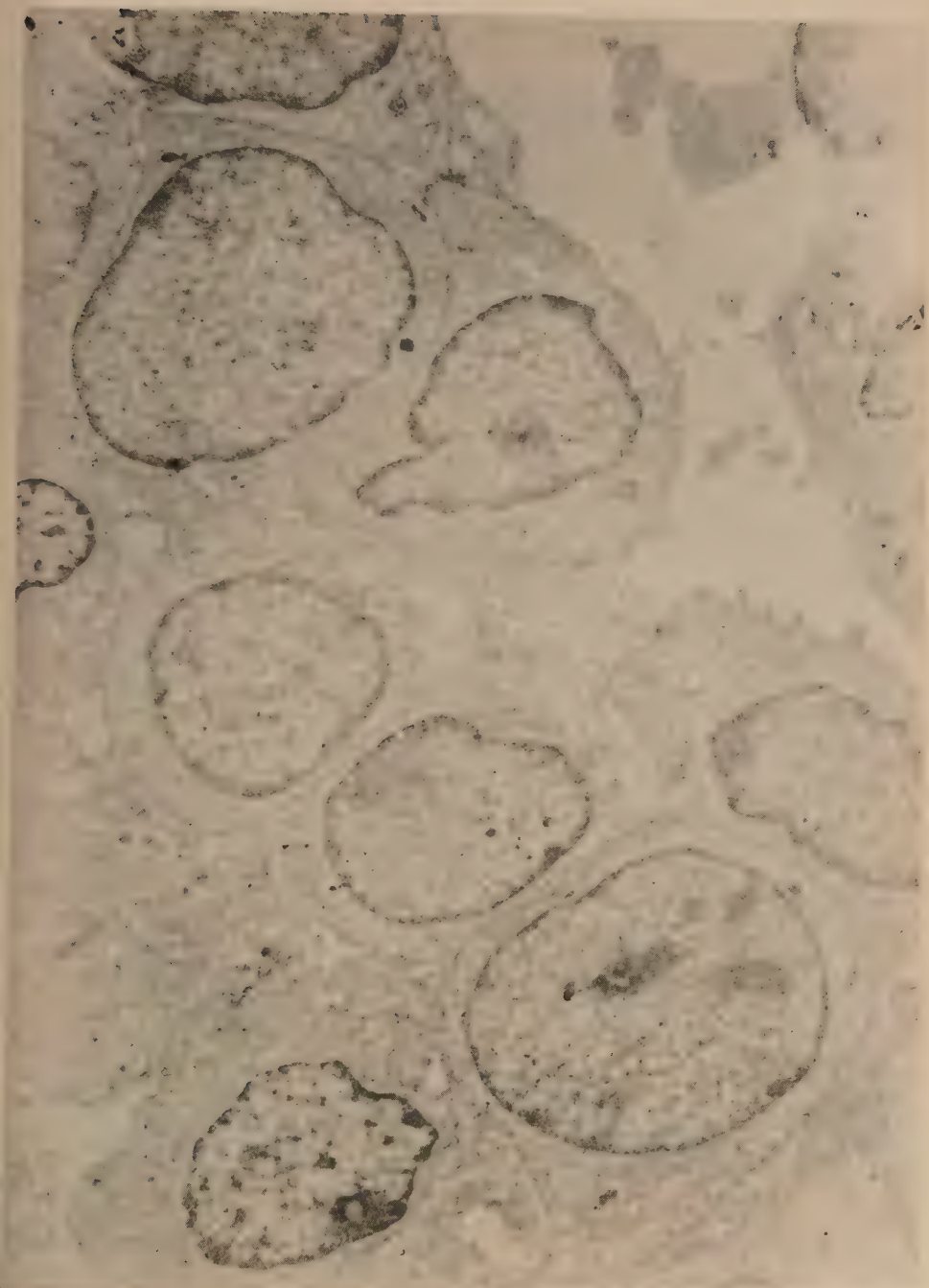
Abb. 23: Dickschnitt: Kastriertes Tier nach 20tägiger Behandlung mit 50 μ g Progynon und 1 mg Proluton: Fast vollständig entwickelte Milchdrüse ohne erkennbare Läppchenabgrenzung.

Nr. 52 (B 6/18) Form., Alauncarmin, Vergr. 10 x

Abb. 24: Histol. Schnitt (zu Abb. 23): Fast vollständig entwickelte laktierende Milchdrüse mit nur wenig verbliebenem Fettgewebe. Gleichmäßig gestaltete Alveolen, deren Epithelzellen transparente Vakuolen aufweisen.

Nr. 52 (L 2/13) Form., Paraffin, HE, Vergr. 25 x

Abb. 25: Übersichtsbild einer Drüsenalveole der Mamma mit proliferiertem Epithel nach Kurzzeitbehandlung mit Östrogen-Progesteron (1: 1000). Die Zellkerne enthalten an der Kernmembran verdichtete Karyosomen. Drüsenlumen, Mikrovilli, Ergastoplasma und freie Ribosomen.
Abb. 3462; Vergr. 9 500



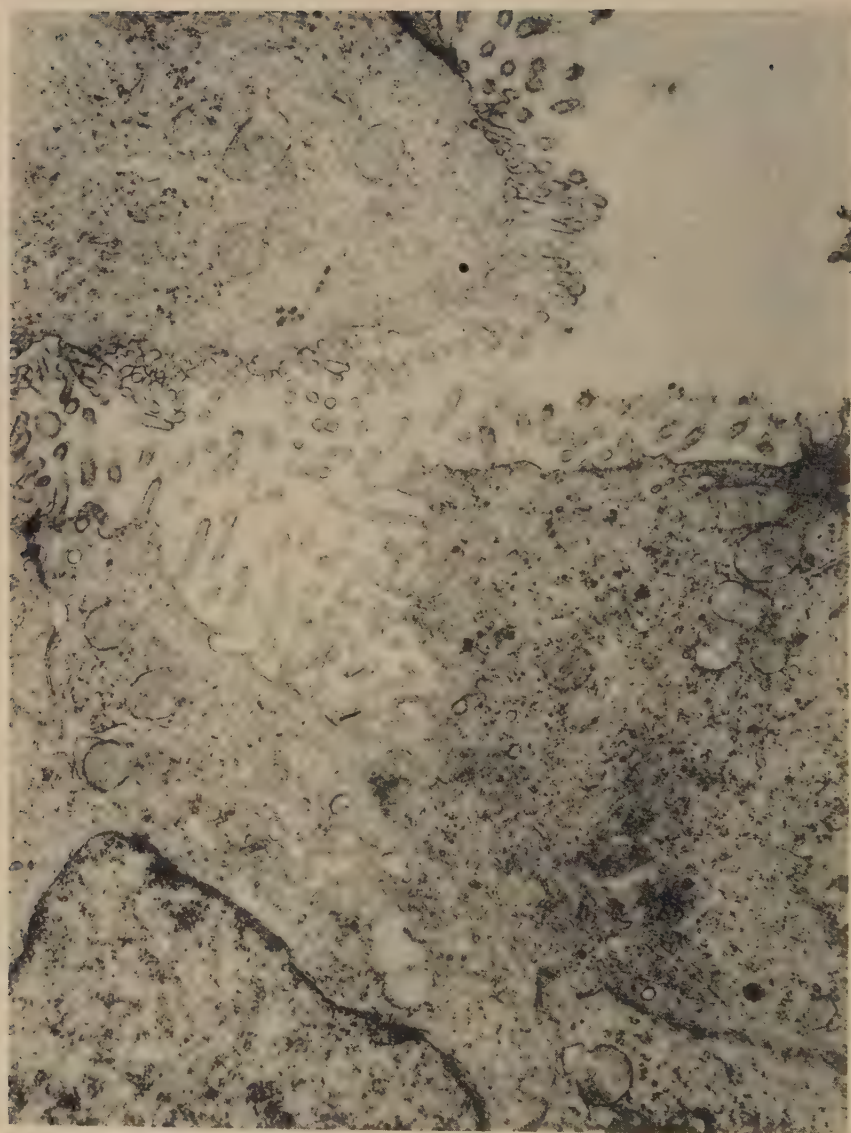
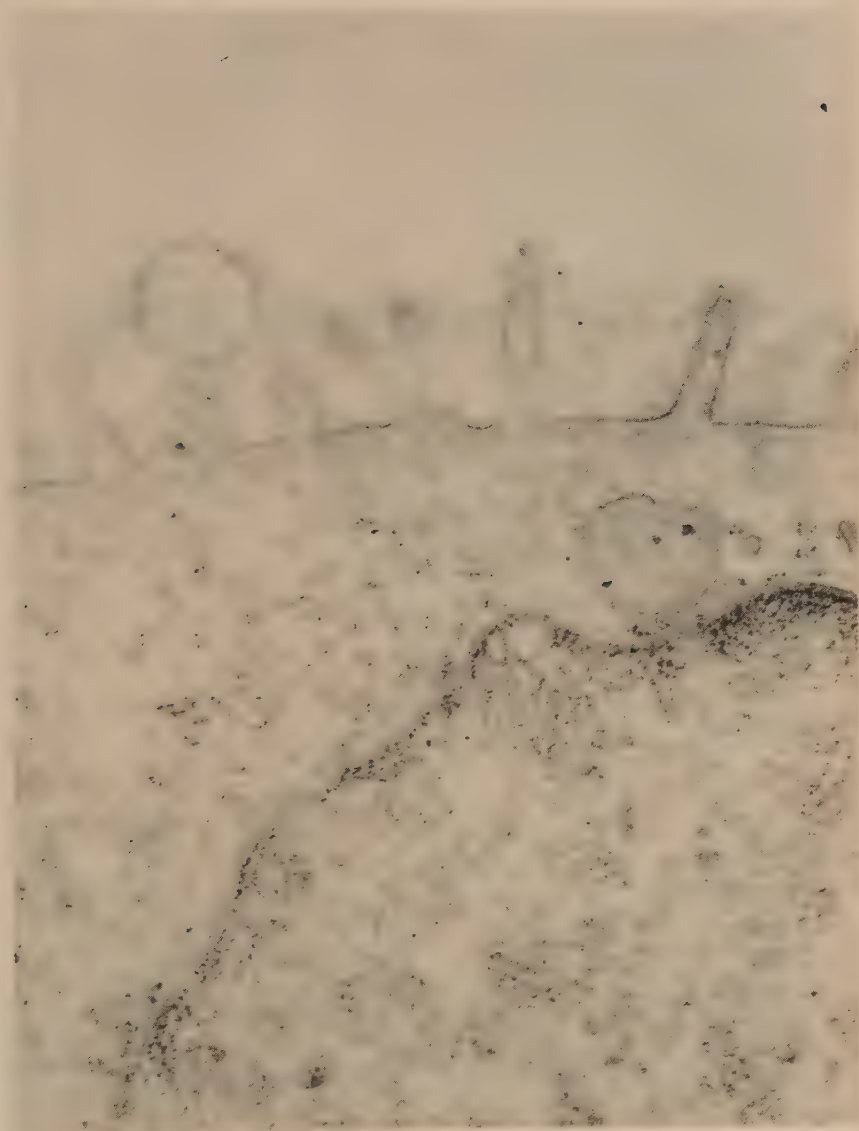


Abb. 26: Ausschnittsvergrößerung nach Kurzzeitbehandlung mit Hormongemisch. Massenhaft freie Ribosomen im Zytoplasma, große Mitochondrien, angedeutetes Golgfeld, lange Mikrovilli.

Abb. 3476; Vergr. 18 900

Abb. 27: Zelloberfläche mit Mikrovilli. Amorphe kontrastgebende Substanz im Zytoplasma und in der Drüsenlichtung, die von den Mikrovilli abgesondert wird.

Abb. 3477; Vergr. 46 000



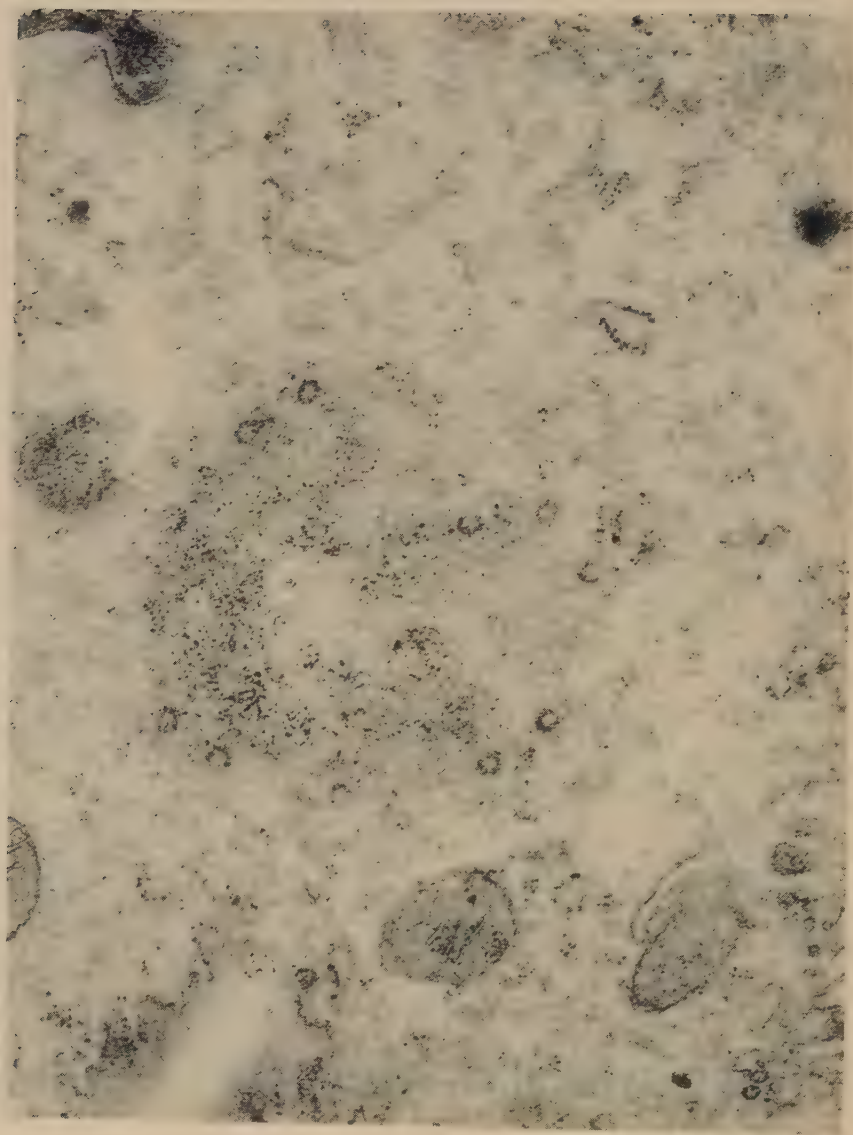
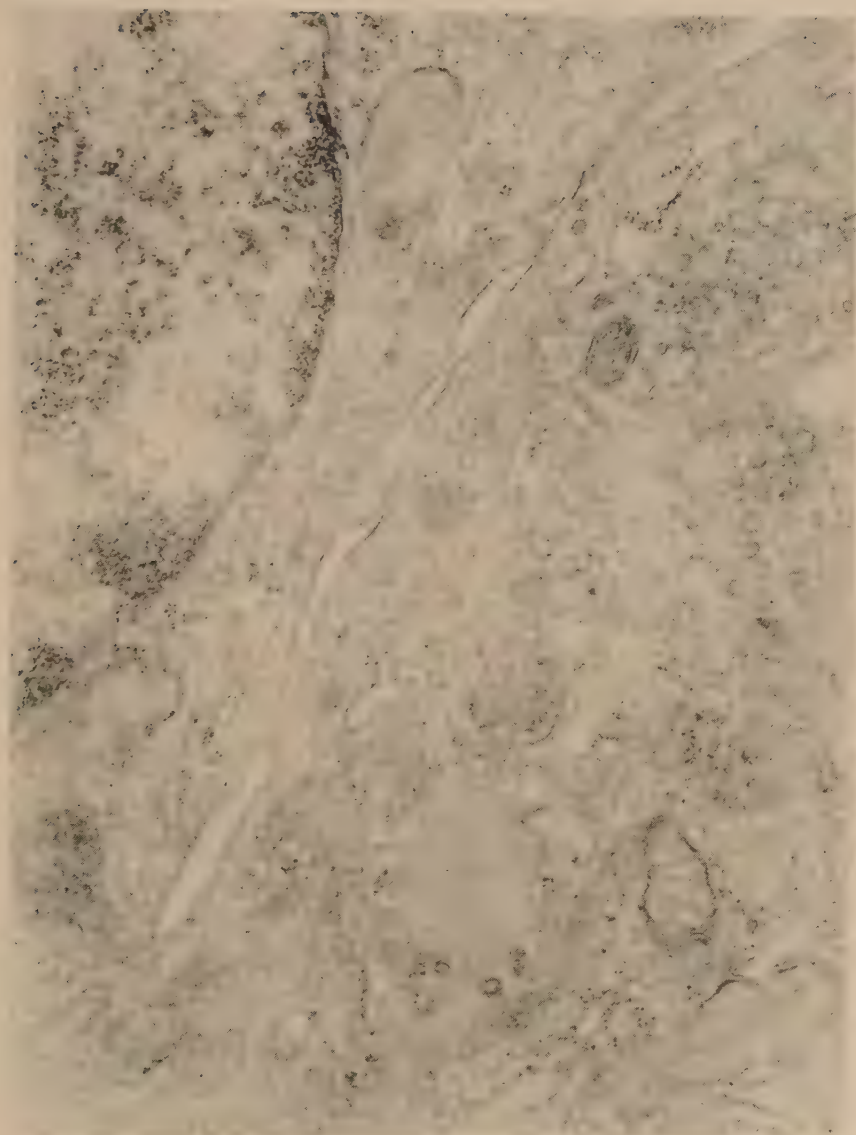


Abb. 28: Tangential angeschnittener Zellkern nach kombinierter Hormonbehandlung mit zahlreichen Kernporen. Mitochondrien, Ribosomen.
Abb. 3591; Vergr. 37 500

Abb. 29: Zytoplasmaauschnitt nach kombinierter Kurzzeitbehandlung. Zellkern mit Poren und schalenförmig verdichteten Karyosomen. Zu beiden Seiten des Intrazellulärspaltes Ribosomen und feine Vesikel sowie Vesikelkörper. Die Mitochondrien sind angeschwollen.
Abb. 3487; Vergr. 40 000



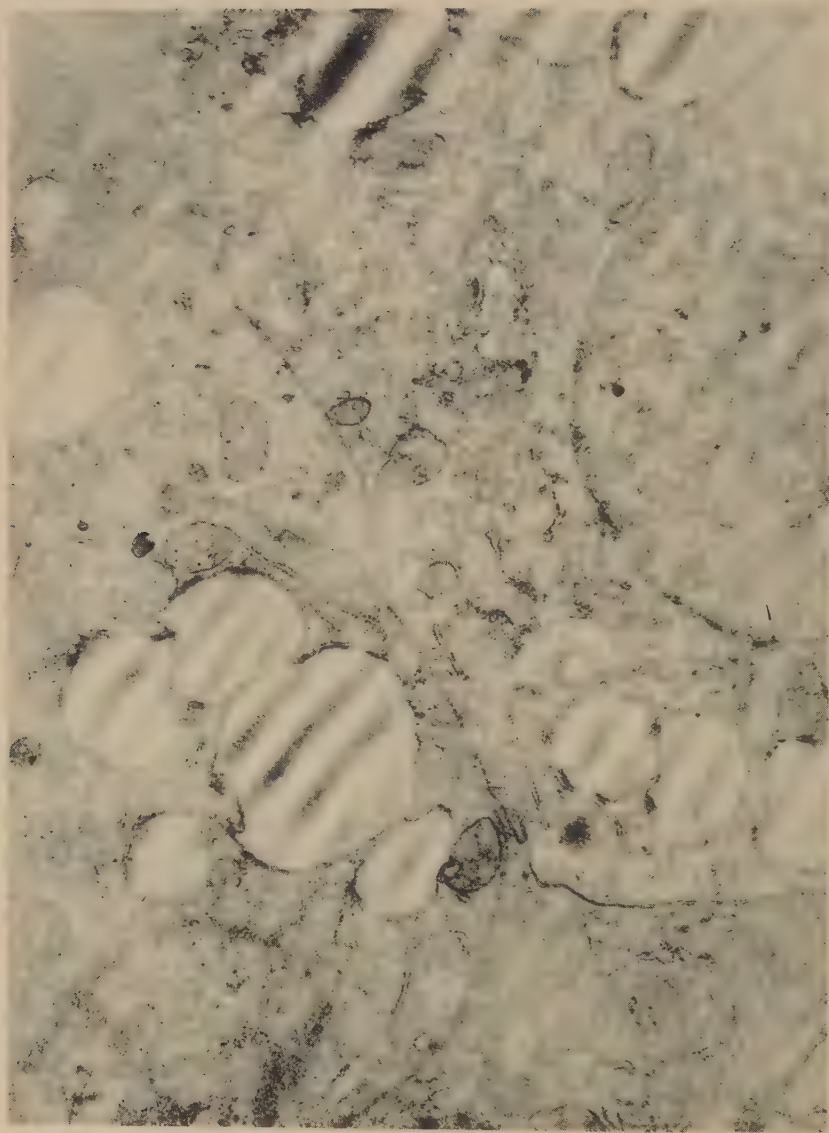


Abb. 30: Epithelzellen nach 10tägiger Östrogenbehandlung. Die Zellkerne enthalten massenhaft Karyosome und weisen Poren auf. Im Zytoplasma Ribosomen, weniger Ergastoplasmamembranen und zahlreiche Fetttröpfchen. In der Drüsenlichtung ein amorphes dichtes Sekret. Golgifeld gut entfaltet, aber frei von Sekret.

Abb. 3577; Vergr. 18400

Abb. 31: Ausschnittsvergrößerung nach 10tägiger Östrogenbehandlung.
Im Zytoplasma neben dichten Anhäufungen von Ribosomen ein großes Golgi-
feld, Mitochondrien und Fettvakuolen.

Abb. 3604; Vergr. 32 500

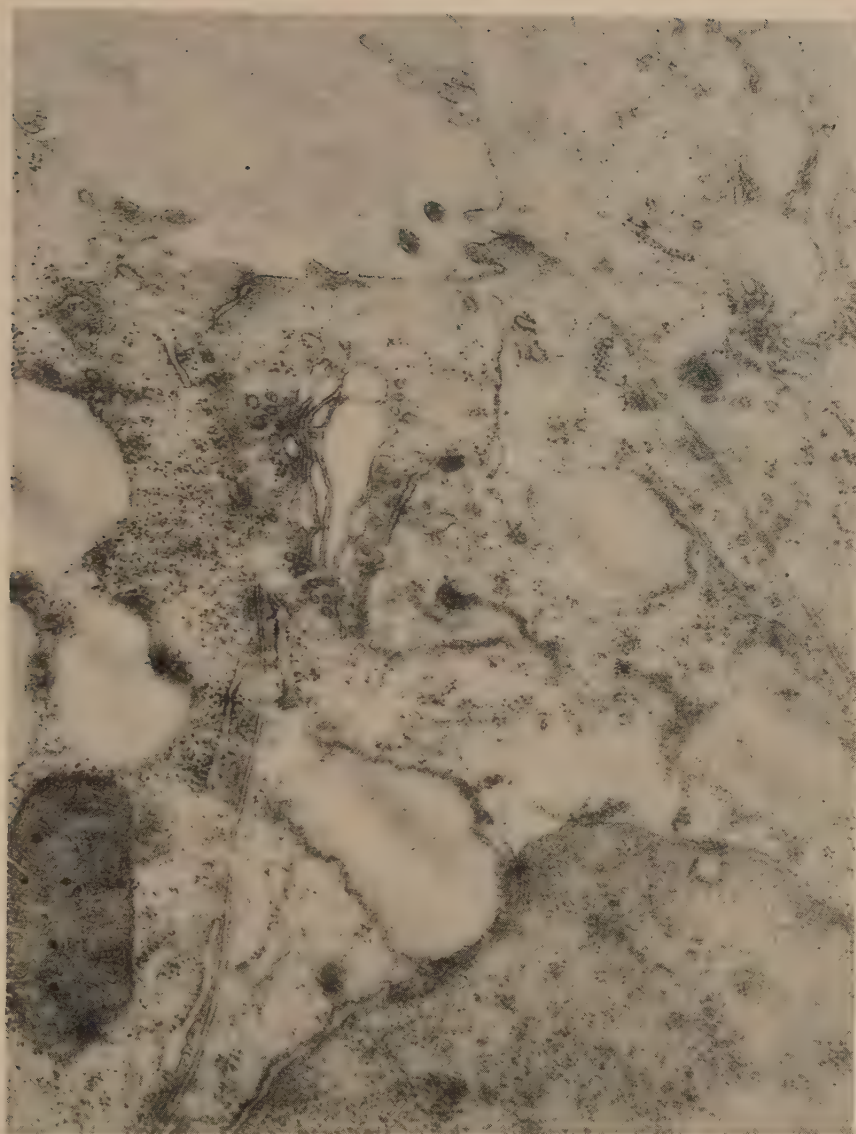




Abb. 32: Nach 10tägiger Behandlung mit Östrogen-Progesteron-Gemisch enthalten die Einzelzellen massenhaft kleintropfiges Fett, das das Zytoplasma weitgehend ausfüllt. Die Zellkerne befinden sich an der Zellbasis, zwischen den Fetttropfen große Mitochondrien, Ribosomenhaufen und Golgifel-der. Im Interstitium angeschnittene Fibrozyten.

Abb. 3612; Vergr. 9 980

Abb. 33: Übersichtsbild einer Zelle nach 20tägiger Behandlung mit Östrogen-Progesteron-Gemisch (1: 20). Im Zellkern massenhaft Karyosomen an der Kernmembran. Das Zytoplasma weist neben freien Ribosomen Ergastoplasma, große Mitochondrien und feintropfiges Fett auf. An der Oberfläche der Zelle Mikrovilli und in der Drüsenlichtung feingranuläres, vermutlich fettreiches Sekret.

Abb. 2326; Vergr. 15 000



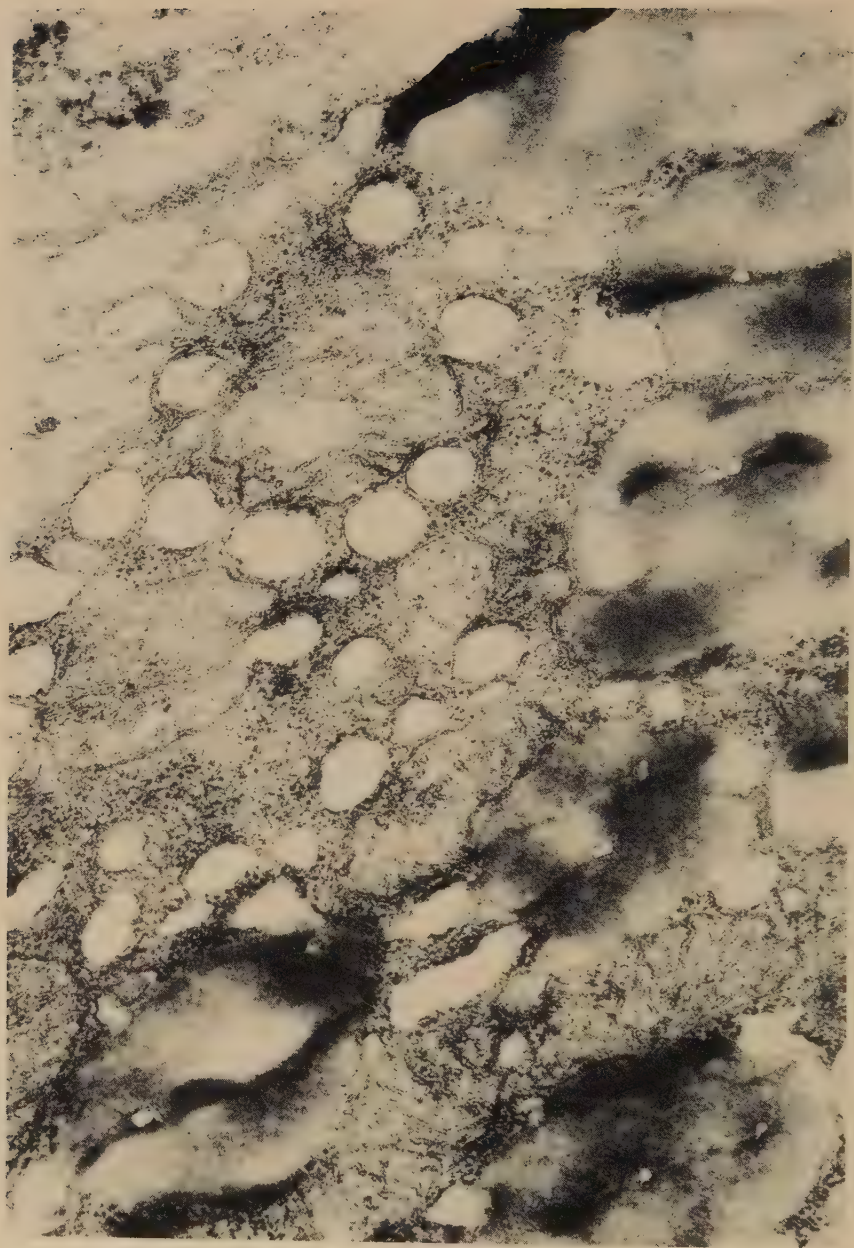


Abb. 34: Ausschnitt nach 20tägiger Behandlung mit Hormongemisch (1: 20).
Neben zahlreichen Fetttröpfen große Mitochondrien und massenhaft Ribosomen.
Abb. 2322; Vergr. 46 000

IV. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1. Die dem Physiologischen am ehesten entsprechende Entwicklung der Milchdrüse der weiblichen Ratte wurde durch eine kombinierte Behandlung von 5 μ Progynon und 1 mg Proluton täglich erreicht, wobei 20 Tage zu einer vollständigen Ausbildung des Drüsenparenchyms genügten. Bei einer Dosierung von 50 μ Progynon und 1 mg Proluton war die Entwicklung etwas langsamer.
2. Eine physiologische oder dem Physiologischen ähnliche vollständige Milchdrüsenentwicklung durch Östrogen allein in der hier geübten Dosierung war bei der normalen oder kastrierten Ratte in keinem Falle möglich.
3. Eine alleinige Östrogenbehandlung führte bei kastrierten Tieren stets, bei normalen Weibchen nur bei langer Applikation (50 Tage) oder hoher Dosis (50 μ) zu Besonderheiten und Abnormitäten in der Entwicklung der Milchdrüse.
Typische Erscheinungen, die wir in unseren Untersuchungen einer spezifischen Östrogenwirkung zuschreiben zu müssen glauben, sind die Neigung zu zystischer Umwandlung der Alveolen und Ektasie des Gangsystems sowie zur proliferativen Umwandlung des Drüsenepithels mit der Bildung von papillären Wucherungen. Eine langdauernde östrogene Behandlung scheint eine Hemmung der Drüsenentwicklung zu bewirken.
4. Proluton allein vermochte in sehr hoher Dosierung bei kastrierten Ratten ein gutes Läppchenwachstum zu induzieren. Sehr enge Alveolen und spärliche Sekretion sind kennzeichnend. Der Befund gleicht etwa dem Bilde in der fortgeschrittenen Gravidität.
5. Proluton hat in einer niedrigen Dosis (die zusammen mit einer ebenfalls geringen Menge Östrogen eine vollkommene Entwicklung der Mamma herbeiführt) allein kaum einen fördernden Effekt auf die Entwicklung der Milchdrüse. Neben der Bildung von reichlich peritubulärem Bindegewebe wird im wesentlichen lediglich die sonst nach der Kastration einsetzende Atrophie der Milchdrüse aufgehalten.
6. Die Feststellungen von HEROLD und EFFKEMANN können bestätigt werden, wonach durch das Vorhandensein funktionsfähiger Ovarien die typischen Östrogenwirkungen abgeschwächt werden.

7. Danach ist Östrogen kein reines "Ganghormon", Progesteron kein reines "Lobulushormon".
8. Elektronenoptisch wurden die Milchdrüsen nach eintägiger, nach 10- und 20-tägiger Wirkungsdauer der Geschlechtshormone untersucht. Nach den Kurzzeitversuchen zu urteilen, steht im Mittelpunkt des Angriffsortes der Hormone in der Zelle der Kern mit den Nukleinsäuren, die unter dem Einfluß der Östrogene allein oder in Kombination mit Progesteron quantitativ zunehmen. Im Zytoplasma tritt eine Schwellung und Vermehrung der Mitochondrien gleichzeitig mit der Ausschleusung von Ribosomen aus dem Zellkern in Erscheinung. Ein organisiertes Ergastoplasma konnte erst nach mehrtägiger Hormongabe beobachtet werden. Nach dieser ersten Phase der Entwicklung von Zellorganellen wird Fett in Tropfenform multilokulär gebildet, während die Synthese spezifischer Proteine der Mamma nach den vorliegenden Ergebnissen morphologisch nicht sicher zu erkennen war. Die Befunde über die Lokalisation primärer Hormonwirkungen in der Epithelzelle der Mamma können neuen biochemischen Beobachtungen über die Beeinflussung des Genoms durch Hormone gegenübergestellt werden.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, E.: Reactions of immature monkeys (*Macacus rhesus*) to injections of ovarian hormone.
J. of Morph. 46, 479 (1928).
2. ALLEN, E.: Estrogenic hormones in the genesis of tumours and cancers.
Endocrinology 30, 942 (1942).
3. ALLEN, E. u. E. A. DOISY: An ovarian hormone.
J. Am. Med. Ass. 81, 819 (1923).
4. AHRÉN, K.: The effect of various doses of oestrone and progesterone on the mammary glands of castrated hypophysectomized rats injected with insulin.
Acta Endocrinologica 30, 435 (1959).
5. ASTWOOD, E. B., C. F. GESCHICKTER u. E. O. RAUSCH: Development of the mammary gland of the rat.
Am. J. Anat. 61, 373 (1937).
6. ASTWOOD, E. B. u. C. F. GESCHICKTER: Changes in the mammary gland of the rat produced by various glandular preparations.
Arch. Surg. 36, 672 (1938).
7. BEALL, D. u. T. REICHSTEIN: *Nature* 142, 479, London 1938.
(zit. n. FOLLEY, 1956).
8. BENSON, G. K., A. T. COWIE, C. P. COX u. S. M. GOLDZVEIG: Effects of estrone and progesterone on mammary development in guinea-pig.
J. Endocrinology 15, 126 (1957).
9. BENSON, G. K., A. T. COWIE, S. J. FOLLEY u. J. S. TINDAL: Recent developments in endocrine studies on mammary growth and lactation.
Proc. of the conference held in Syracuse, New York, June 9-12, 1958, ed. by Charles W. Lloyd.
10. BIEDERMANN, K.: Das Verhalten des Genitalapparates weiblicher Ratten bei langdauernder Follikelhormonzufuhr.
Arch. Gyn. 167, 465 (1938).
11. BONSER, G. M.: Effect of oestrone administration on mammary glands of male mice of 2 strains differing greatly in their susceptibility to spontaneous mammary carcinoma.
J. Path. a. Bact. 42, 169 (1936).
12. BURROWS, H.: Pathological changes induced in the mamma by estrogenic compounds (Hunterian lecture).
Brit. J. Surg. 23, 191 (1935).

13. BUTENANDT, A.: *Naturwissenschaften* 17, 878 (1929) (zit.n.DICZ-FALUSY u. LAURITZEN: Östrogene beim Menschen).
14. CHAMORRO, A.: *Action de la progesteron seule sur la glande mammaire.* *C.r.Soc.Biol. Paris* 138, 453 (1944).
15. COLE, D. u. T.R.HOPKINS: *A biochemical test of artificial mammo-genesis and lactogenesis as model of the natural processes.* *Endocrinology* 70, 375 (1962).
16. CORNER, G.W.: *The hormonal control of lactation.* *Am.J.Phys.* 95, 43 (1930).
17. CURTISS, C.: *Factors influencing lobulo-alveolar development and mammary secretion in the rat.* *Endocrinology* 45, 284 (1949).
18. DABELOW, A.: *Der Entfaltungsmechanismus der Mamma: I. Das Ver-halten von Gefäßsystem u. Drüsenbaum während der Laktationsentwick-lung bei Maus, Ratte, Meerschweinchen u. Kaninchen.* *Morph.Jahrb.* 73, Heft 1 (1963).
19. DABELOW, A.: *Die Milchdrüse, in Handbuch der mikroskopischen Ana-tomie des Menschen, Band III/3.* *Begr. v. W.v.Möllendorff, Berlin* 1957.
20. DOISY, E.A., C.D.VELER u. S.A.THAYER: *Follikulin from urine of pregnant women.* *Am.J.Phys.* 90, 329 (1929).
21. EMGE, L.A.: *Estrogenic hormones and carcinogenesis.* *Surg. etc.* 68, 472 (1939).
22. FAUVET, E.: *Vergleichende Untersuchungen über die Entwicklung und Funktion der Milchdrüsen.* *Arch.Gyn.* 170, 238 u. 400 (1940).
23. FOLLEY, S.J.: *Lactation.* *Biol.Review* 15, 421 (1940).
24. FOLLEY, S.J.: *Endocrine control of the mammary gland.* *I. Mammary development.* *Brit.Med.Bull.* 5, 1100 (1947).
25. FOLLEY, S.J.: *Lactation, in "Marshalls physiology of reproduction", A.S.Parkes ed., 3rd ed., Vol.2, Chap.28, Longmans, Green, London* 1952.
26. FOLLEY, S.J.: *Recent studies on development of mammary gland, in "The physiology and biochemistry of lactation". London, Oliver and Boyd, 1956, S.1-22.*

27. GESCHICKTER, C.F.: Mammary carcinoma in rat with metastasis induced by estrogen.
Science 89, 35 (1939).
28. GESCHICKTER, C.F. u. E.W.BYRNES: Factors influencing the development and time of appearance of mammary cancer in the rat in response to estrogen.
Arch. of Pathology 33, 335 (1942).
29. GRUMBRECHT, P.: Pathol. Auswirkungen des Follikelhormons.
Arch.Gyn. 170, 1 (1940).
30. GRYNFELDT, J.: Etude cytologique des phénomènes sécrétoires normaux de la mammelle.
Arch.d'Anat. 33, 209 (1937).
31. HEROLD, L. u. G.EFFKEMANN: Beziehungen des Follikelhormons zu pathophysiologischen Wachstumsvorgängen der Brustdrüse.
Arch.Gyn. 163, 85, 94 u. 309 (1937).
32. JEFFERS, K.R.: Cytology of the mammary gland of the albino rat. I. Pregnancy, lactation and involution.
Am.J.Anat. 56, 257 (1935).
33. JERVELL, K.F., C.R.DINIZ u. G.C.MUELLER: Early effects of estradiol on nucleic acid metabolism in the rat uterus.
J.Biol.Chem. 231, 945 (1948).
34. KARLSON, P.: Biochemische Wirkungsweise der Hormone.
Dtsch.Med.Wschr. 86, 668 (1961).
35. KARLSON, P.: Morphogenese u. Metamorphosen der Insekten. 13. Colloquium d.Ges.f.physiol.Chemie am 3.-5.V.1962, 102.
36. KARLSON, P.: Biochemie der Morphogenese.
Dtsch.Med.Wschr. 88, 1029 (1963).
37. KARLSON, P.: Chemie u. Biochemie der Insektenhormone.
Angew.Chemie 75, 257 (1963).
38. KIRKHAM, W.R. u. C.W.TURNER: Induction of mammary growth in rats by estrogen and progesterone.
Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med. 87, 139 (1954).
39. KON, S.K. u. A.T.COWIE: Milk: the mammary gland and its secretion.
Academic Press, New York u. London 1961.
40. LACASSAGNE, A.: Apparition de cancers de la mammelle chez la souris male soumise à de injections de follikuline.
C.r.Acad.Sci. 195, 630, Paris 1932.
41. LACASSAGNE, A.: Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. - Am.J.Cancer 27, 217 (1936).

42. LANE-CLAYPON, J.E. u. E.H. STARLING: An experimental enquiry into the factors which determine the growth and activity of the mammary glands.
Proc. Roy. Soc. London B 77, 505 (1906).
43. LAQUEUR, E. u. S.E. de JONGH: Zur Wirkung des weiblichen Sexualhormons Menformon, im besonderen auf die Mamma.
Mschr. Geburtsh. 80, 245 (1928).
44. LEWIS, A.A. u. C.W. TURNER: Effect of stilboestrol on lactogenic content of pituitary and mammary glands of female rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 48, 439 (1941).
45. LINZELL, J.L.: Physiology of the mammary glands.
Phys. Review 39, 534 (1959).
46. LYONS, W.R., C.H. LI u. R.E. JOHNSON: The hormonal control of the mammary growth and lactation.
Rec. Prog. Hor. Res. 14, 219 (1958).
47. LYONS, W.R. u. R.I. PENCHARZ: Reactions of mammary glands of normal and hypophysectomized male guinea pigs to female sex hormone.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 33, 589 (1936).
48. MAEDER, L.M.A.: Changes in the mammary gland of the albino rat during lactation and involution.
Am. J. Anat. 31, 1 (1923).
49. MEITES, J.: Mammary growth and lactation, aus: COLE, H.H. and P.T. CUPPS: Reproduction in domestic animals, Vol. I, 539 ff., New York, London 1959.
50. McEUEEN, C.S., H. SELYE u. J.B. COLLIP: Some effects of prolonged administration of oestrin in rats.
Lancet 1, 775 (1936).
51. MIXNER, J.P. u. C.W. TURNER: Growth of the lobulo-alveolar system of the mammary gland with pregnenolone.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 47, 453 (1941).
52. MIXNER, J.P. u. C.W. TURNER: Role of estrogen in the stimulation of mammary lobulo-alveolar growth by progesterone and by the mammo-genetic lobulo-alveolar growth-factor of the anterior pituitary.
Endocrinology 30, 591 (1942).
53. MOON, R.C., D.R. GRIFFITH u. C.W. TURNER: Normal and experimental growth of rat mammary gland.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 101, 788 (1959).

54. MYERS, J. A.: Studies on the mammary gland: I. The growth and distribution of the milk-ducts and the development of the nipple in the albino rat from birth to ten weeks of age.
Am. J. Anat. 19, 353 (1916).
55. MYERS, J. A.: Studies on the mammary gland: II. The fetal development.
Am. J. Anat. 22, 195 (1917).
56. MYERS, F. A. u. J. A. MYERS: Studies on the mammary gland: VIII. Gross changes in the mammary gland in the female albino rat during the period of involution.
Anat. Rec. 21, 74 (1921).
57. NELSON, W. O.: Endocrine control of the mammary gland.
Physiol. Review 16, 488 (1936).
58. NOBLE, R. L., C. S. McEUEEN u. J. B. COLLIP: Mammary tumours produced in rats by the action of oestrone tablets.
Canad. Med. Ass. J. 42, 412 (1940).
59. REECE, R. R., C. W. TURNER u. R. T. HILL: Mammary gland development in the hypophysectomized albino rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 34, 204 (1936).
60. RICHARDSON, K. C.: Some structural features of the mammary tissues.
Brit. Med. Bull. 5, 123 (1948).
61. RICHARDSON, F. L. u. G. HALL: Mammary tumours and mammary gland development in hybrid mice treated with diethylstilbestrol for varying periods.
J. Nat. Canc. Inst. 25, 1013 (1960).
62. SELYE, H.: Activity of progesterone in spayed female rats not pretreated with estrin.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 43, 343 (1940 a).
63. SELYE, H.: The effect of chronic progesterone overdosage on the female accessory sex organs of normal, ovariectomized and hypophysectomized rats.
Anat. Res. 78, 253 (1940 b).
64. SELYE, H., J. S. L. BROWNE u. J. B. COLLIP: Effect of combined administration of oestrone and progesterone in adult ovariectomized rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 34, 198 (1936).
65. SELYE, H., J. S. L. BROWNE u. J. B. COLLIP: The effect of large doses of progesterone in the female rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 34, 472 (1936).

66. SMITH, Th.C.: The effect of estrogen and progesterone on mammary gland growth in the rat.
Endocrinology 57, 33 (1955).
67. SMITH, Th.C. u. B.RICHTERLICH: Action of estrogen and progesterone on mammary nucleic acids and enzymes in rats.
Endocrinology 65, 51 (1959).
68. TUCKER, H.A. u. R.P.REECE: Nucleic acid content of mammary glands of pregnant rats.
Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med. 112, 370 (1963).
69. TUCKER, H.A. u. R.P.REECE: Nucleic acid content of mammary glands of lactating rats.
Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med. 112, 409 (1963).
70. TUCKER, H.A. u. R.P.REECE: Nucleic acid content of mammary glands of rats lactating 41 and 61 days.
Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med. 112, 688 (1963).
71. WATTENWYL, H.v.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung langdauernder Follikelhormonapplikation und die hormonale Tumorentstehung.
Basel, 1944.
72. WEICHERT, C.K., R.W.BOYD u. R.S.COHEN: A study of certain endocrine effects in the mammary glands of female rats.
Anat.Rec. 61, 21 (1934).
73. WERNER, K.H.: Über die Wirkung des Follikelhormons auf die Milchdrüsen kastrierter Ratte.
Diss. Leipzig 1938.

LEBENS LAUF

Am 4.2.1939 wurde ich als viertes Kind des Landwirtes Heinrich Lieser und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Albat, in Zweilinden, Kreis Gumbinnen (Ostpreußen) geboren. Nach der Vertreibung kamen meine Eltern nach Burghausen bei Leipzig in Sachsen, wo am 1.9.1945 meine Einschulung in die Grundschule erfolgte.

Von September 1953 an besuchte ich die Petri-Oberschule zu Leipzig und bestand im Sommer 1957 die Reifeprüfung. Seit September 1957 studierte ich an der Universität Leipzig Medizin. Im Sommer 1958 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Frühjahr 1960 die medizinische Vorprüfung (Physikum) ab.

Nach Beendigung des ersten klinischen Semesters kam ich im Juli 1960 nach Mainz, wo ich mein Studium fortsetzen konnte.

Am 25.7.1963 bestand ich das medizinische Staatsexamen mit dem Urteil "gut".

Seit dem 6.9.1963 bin ich als Medizinalassistent im Alice-Hospital vom Roten Kreuz in Darmstadt tätig.



